

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.184.01
(Д 001.001.ХХ) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета от 09 апреля 2026 года № 39

О присуждении Макаровой Анне Евгеньевне, гражданке РФ, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с бронхиальной астмой в динамике иммунотерапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами» по специальности: 3.2.7. Иммунология принята к защите 03 февраля 2026 года, протокол № 38, диссертационным советом 24.1.184.01 (Д 001.001.ХХ), на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), почтовый индекс 630099, адрес организации: г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, дом 14, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ №209/нк от 14.02.2023 года.

Соискатель Макарова Анна Евгеньевна, 1987 года рождения, в 2010 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России) по специальности «Педиатрия». В 2011 год окончила интернатуру по педиатрии. С 2011 по 2012 года работала участковым педиатром. С 2012 по 2014 год проходила ординатуру по специальности «Аллергология и иммунология» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ). С 2014 до 2015 года - врач иммунологического отделения клиники Иммунопатологии НИИФКИ. С 2015 года по настоящее время ассистент кафедры клинической иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. С 2015 по 2022 год – проходила заочную аспирантуру в НИИФКИ (с 2021 года переведена на очное обучение) и сдала кандидатские экзамены по специальности: 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (соответствует 3.2.7. Иммунология).

Диссертационная работа выполнена на базе лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ, а также на базе аллергологического отделения Клиники иммунопатологии НИИФКИ.

Научный руководитель:

Козлов Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, работает в должности научного руководителя НИИФКИ, заведующего лабораторией клинической иммунопатологии НИИФКИ.

Официальные оппоненты:

Смирнова Светлана Витальевна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного направления, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» ФИЦ КНЦ СО РАН (НИИ МПС), г. Красноярск.

Повещенко Ольга Владимировна - доктор медицинских наук, заведующая 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), г. Новосибирск.

Ведущая организация:

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

в своем положительном отзыве, составленном и подписанном 24.02.2026 (протокол № 6), указывает, что диссертация Макаровой Анны Евгеньевны является научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные задачи, имеющие существенное значение для иммунологии: проведено исследование влияния терапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами в сочетании со стандартным лечением на иммунологические и клинические показатели пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы; охарактеризованы активированные Т-клетки, вводимые пациентам с бронхиальной астмой; впервые определен субпопуляционный состав В-лимфоцитов и относительное содержание В-клеток, экспрессирующих низкоаффинный рецептор IgE, у пациентов с аллергической и неаллергической формами бронхиальной астмы.

В диссертационном исследовании показано, что введение активированных с помощью рекомбинантного человеческого 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 сохранении числа 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 ОФВ₁) и уровень контроля над астмой (опросник ACQ5). Улучшение показателей качества жизни по опроснику AQALQ(s) наблюдалось у пациентов как с аллергической, так и с неаллергической БА в динамике комбинированной терапии. Показано, что применение аутологичных активированных Т-клеток практически не сопровождается побочными эффектами, не приводит к развитию системных нежелательных явлений, что делает иммунотерапию безопасным подходом для лечения БА.

В заключении отмечено, что работа 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.

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных и российских научных форумах и представлены в 3 печатных статьях, в журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Макарова А.Е., Блинова Е.А., Пашкина Е.А., Непомнящих В.М., Леонова М.И., Демина Д.В., Козлов В.А. Влияние иммунотерапии собственными активированными Т-лимфоцитами на популяционный состав В-клеток и экспрессию на них CD23 у пациентов с различными фенотипами

бронхиальной астмы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2025. – №2. – С.31-37. DOI: 10.14427/jipai.2025.2.31

2. Блинова Е. А., Макарова А. Е., Пашкина Е. А., Демина Д. В., Козлов В. А. Анализ показателей иммунного статуса и функции внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой в динамике Т-клеточной иммунотерапии и стандартной терапии // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13. – №1-2 (22). – С. 168–170. DOI: 10.31857/S102872210006438-6

3. Блинова Е. А., Макарова А. Е., Пашкина Е. А. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с бронхиальной астмой в ходе иммунотерапии аутологичными активированными Т-клетками // Перспективы развития фундаментальных наук. – 2018. – С. 15–17.

На автореферат поступило 3 отзыва от:

1. Директора Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессора кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», доктора медицинских наук, доцента **Литвиновой Ларисы Сергеевны.**

2. Руководителя лаборатории иммунологии, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ ФТМ), доктора медицинских наук **Обуховой Ольги Олеговны.**

3. Научного сотрудника сектора молекулярной нейробиологии стресса Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), кандидата медицинских наук **Хантаковой Юлии Николаевны.**

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, высокий методический уровень работы. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)** является одним из ведущих научно-исследовательских институтов в России, осуществляющих комплексное решение фундаментальных и практических проблем современной иммунологии. Указанное направление отражено в многочисленных публикациях сотрудников института.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, **Смирновой Светланы Витальевны**, обосновывается её трудами в области клинической аллергологии, а также наличием публикаций, посвящённых диагностике, патогенетическим механизмам и вариантам терапии аллергических заболеваний.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, **Повещенко Ольги Владимировны**, обосновывается ее научными трудами в области клеточной терапии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Установлено, что моноклеарные клетки пациентов с БА, активированные *in vitro* IL-2 и анти-CD3 антителами, предназначенные для введения, характеризуются повышенным содержанием CD8⁺ Т-лимфоцитов, CD25-экспрессирующих CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, при неизменном содержании CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Т- регуляторных клеток, что свидетельствует

о генерации активированных Т-клеток, экспрессирующих эрготоп-ассоциированные маркеры.

Установлено, что пациенты с аллергической формой БА после проведения комбинированного лечения с применением активированных аутологичных Т-лимфоцитов в сочетании со стандартной терапией характеризуются увеличением относительного содержания $CD3^+$ Т-лимфоцитов, возрастанием уровня IgA и снижением IgE в сыворотке крови, усилением фагоцитарной активности гранулоцитов, что свидетельствует о корригирующем эффекте терапии.

Установлено, что проведение комбинированного лечения с применением активированных аутологичных Т-лимфоцитов в сочетании со стандартной терапией сопровождается возрастанием относительного содержания $CD4^+$ Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, при отсутствии изменений в содержании $CD4^+CD25^+CD127^-$ регуляторных Т-клеток, что свидетельствует об активации $CD4^+$ Т-лимфоцитов в процессе терапии.

Доказано, что комбинированное лечение пациентов с аллергической формой БА приводит к снижению относительного содержания В-клеток, экспрессирующих CD23, что указывает на подавление IgE-опосредованных механизмов; в то время как стандартное лечение достоверно не влияет на экспрессию CD23 на В-клетках, а при неаллергической форме БА экспрессия CD23 на В-клетках не отличается от таковой у доноров.

Доказано, что при аллергической форме БА у пациентов, получавших комбинированную терапию, цитотоксический ответ не превосходит ответ у пациентов на стандартной терапии, в то время как в динамике стандартной терапии происходит достоверное возрастание числа $CD8^+$ Т-клеток, экспрессирующих перфорин и гранзим В.

Доказано, что комбинированная терапия сопровождается повышением ОФВ₁, улучшением качества жизни и показателей контроля над астмой по данным опросников у пациентов с аллергической формой БА и улучшением качества жизни пациентов с неаллергической формой БА, что

свидетельствует о положительной динамике объективных и субъективных показателей эффективности терапии.

Теоретическая значимость работы заключается в экспериментальном подтверждении способности аутологичных Т-лимфоцитов, активированных рекомбинантным IL-2 и анти-CD3 антителами, эффективно модулировать иммунный ответ, что выражается в изменении количества Т-клеток, экспрессирующих эрготоп-ассоциированные маркеры, а также числа CD23-позитивных В-клеток.

Практическая значимость работы заключается в разработке нового подхода к терапии БА, основанного на комбинировании стандартной терапии и клеточной технологии и позволяющего корригировать иммунологические параметры и IgE-опосредованные реакции при аллергической форме БА, а также повышать качество жизни пациентов - как с аллергической, так и с неаллергической формой заболевания.

Разработан протокол комбинированной терапии, включающий введение активированных аутологичных Т-клеток на фоне стандартной терапии (Патент РФ на изобретение №2652752/28.04.2018 Бюл. №13), который может быть востребован в клинической практике с целью иммунокоррекции у пациентов с БА.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что 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. У пациентов с БА, получавших комбинированную терапию, впервые было продемонстрировано достоверное увеличение относительного содержания CD4⁺ клеток, экспрессирующих CD25, весь период наблюдения, при этом количество CD4⁺25⁺127⁻ регуляторных Т-клеток в процессе комбинированного лечения не изменялось и сохранялось на уровне здоровых доноров, что может отражать индукцию антиэрготипического ответа.

Применение комбинированной терапии у пациентов с аллергической формой БА приводило к уменьшению количества В-клеток, экспрессирующих низкоаффинный рецептор IgE, уровня общего IgE, увеличению Т-лимфоцитов, уровня IgA, фагоцитарной активности, оказывало положительное воздействие на показатели функции легких, что подтверждает иммуномодулирующий эффект терапии и ее положительное влияние на течение бронхиальной астмы. У пациентов с неаллергической формой БА уровень В-лимфоцитов, экспрессирующих CD23, как до, так и в процессе комбинированного лечения не отличался от доноров. При этом у пациентов с неаллергической БА отмечалось повышение качества жизни по опроснику AQLQ(s) в динамике комбинированной иммунотерапии.

Таким образом, в работе был продемонстрирован терапевтический потенциал активированных аутологичных Т-лимфоцитов в сочетании со стандартной терапией при аллергической и неаллергической формах БА.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что проведенные исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации и выполнены в полном объеме. Достаточная выборка, продуманный дизайн, включающий исследования *in vitro* и *in vivo*, современные методы статистической обработки полученных данных свидетельствуют о достоверности и обоснованности полученных результатов. Все положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными результатами. Выводы подтверждены фактическим материалом и отражают суть проведенных исследований.

Личный вклад соискателя: Автор участвовал в разработке дизайна экспериментов. Результаты, представленные в данной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор участвовал в рекрутировании пациентов, проведении иммунологических исследований, статистической обработке результатов и интерпретации экспериментальных данных. Лично автором выполнено оформление рукописи диссертации и автореферата, а также подготовка публикаций.

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 самостоятельным завершённым научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком методическом уровне, и представляющим интерес для решения важной проблемы современной иммунологии в области разработки клеточной иммунотерапии аллергических заболеваний.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Макаровой Анны Евгеньевны полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 1 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», с изменениями от 16 октября 2024 г №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

На заседании 09 апреля 2026 года диссертационный совет принял решение № 39 присудить Макаровой Анне Евгеньевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заседание диссертационного совета 24.1.184.01 (Д 001.001.ХХ) проходило в очном режиме с присутствием 12 человек из 17 человек, входящих в состав диссертационного совета.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 4 доктора наук по профилю рассматриваемой

работы по специальности 3.2.7. Иммунология, участвовавших в заседании из 17 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 12, против присуждения ученой степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председательствующий на заседании
Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.184.01
(Д 001.001.ХХ),
Профессор, доктор медицинских наук

Сенников Сергей
Витальевич

Ученый секретарь диссертационного
совета 24.1.184.01 (Д 001.001.ХХ),
кандидат биологических наук

Облеухова Ирина
Александровна

Председатель диссертационного
совета 24.1.184.01 (Д 001.001.ХХ),
Академик РАН, профессор, доктор
медицинских наук

Козлов Владимир
Александрович

09 апреля 2026 года

С. В. Сенников

В. А. Керова

И. А. Облеухова

личную подпись
свергаю
Ученый секретарь НИИФКИ
09 апреля 2026 г.



И. А. Облеухова С. В.