

ОТЗЫВ

Доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, директора Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Тотоляна Арега Артемовича на автореферат диссертационной работы Фоминой Дарьи Сергеевны на тему: «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.2.7. Иммунология

Разработка и внедрение персонализированных подходов к лечению тяжелых форм аллергических заболеваний на современном этапе представляют одно из приоритетных направлений клинической иммунологии и аллергологии. Аллергические заболевания являются серьезной глобальной проблемой здравоохранения, от которой в настоящее время страдает от 25 до 40% населения в развитых странах и до 30% населения планеты. Наибольшее внимание уделяется тяжелым формам заболеваний, которые оказывают влияние на уровень качества жизни самих пациентов и их окружения, а также негативно воздействуют на систему здравоохранения в целом.

В настоящее время наиболее предпочтительным подходом к лечению тяжелой аллергопатологии является применение генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Препараты данной группы высокоэффективны и безопасны, однако следует учитывать, что они не универсальны и блокируют различные звенья патогенеза заболеваний, что подчеркивает необходимость разработки методов стратификации гетерогенных популяций. Также выявлены различия в эффективности в отношении сопутствующих заболеваний. В связи с этим выбор таргетного препарата должен быть не только персонализированным, но и фенотип-ориентированным.

Актуальность диссертационного исследования Фоминой Д.С. обусловлена необходимостью создания системной модели диагностики и терапии при использовании генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленной на повышение эффективности лечения пациентов с хроническими неконтролируемыми заболеваниями.

В настоящее время для фенотип-обоснованного принятия решения применяются результаты лабораторного и инструментального обследования с попыткой объяснить ключевой патогенетический фактор развития заболевания, на основании комплекса параметров делается выбор биологического препарата. Однако биомаркеры, определяемые в ходе рутинного обследования, не являются универсальными и имеют ряд ограничений при внедрении. Сложности с определением фенотипа в ряде случаев можно представить на примере смешанного фенотипа тяжелой БА, который может соответствовать критериям назначения всех доступных ГИБП, решение о выборе системной терапии в этом случае основывается на субъективном определении доминирующего механизма развития заболевания, т.е. эмпирически.

Актуальным направлением будущих исследований остается поиск биомаркеров, прогнозирующих эффект того или иного ГИБП. Современные неинвазивные биомаркеры не позволяют точно выбрать эндотип, который будет предсказуемо отвечать на таргетное лечение. Например, уровень эозинофилов крови (ЭозК) является положительным предиктором терапевтического ответа на все доступные в настоящее время варианты ГИБП при тяжелой БА (тБА), в том числе анти-IL-5, IL-4/IL-13, таким образом представляя характеристику для инициации любого препарата данного класса. Решением задачи корректной инициальной стратификации популяции пациентов-кандидатов на назначение ГИБТ может быть комплексная оценка параметров, относящихся к различным доменам. Еще одним примером может служить истинно аллергический фенотип БА, когда в качестве биомаркеров имеет значение индивидуальный спектр сенсибилизации с признаками мультиорганного системного ответа, но данный критерий ограниченно анализируется в современных исследованиях. Предложение альтернативных вариантов фенотипирования с использованием комплекса результатов клинического, анамнестического и лабораторного мониторинга с дополнением информативных биомаркеров может помочь в решении данной задачи.

Научная новизна представленного исследования заключается в разработке мультипараметрической платформы, основанной на уникальных методах агломеративного кластерного анализа, что позволило выделить фенотипически дифференцированные когорты пациентов. Определены предикторы эффективности терапии на различных этапах её проведения. В условиях высокой распространенности мультиморбидных состояний и расширения терапевтического арсенала ГИБП, представлено научное обоснование выбора оптимальной стратегии с учетом цели терапии и особенностей динамики ответа на лечение. Впервые сформулирована альтернативная существующим система стратификации пациентов с тяжёлыми формами аллергических заболеваний, позволяющая прогнозировать ответ на ГИБП, исходя из начальных клинико-лабораторных характеристик и динамики изменений в процессе лечения.

Предложенные в диссертации предикторы и прогностические модели обладают значительным потенциалом для клинической практики, позволяя дифференцированно подходить к выбору препарата, срокам его применения и возможной модификации терапевтической стратегии. В условиях полиморбидности и необходимости интеграции усилий специалистов различных профилей, разработанная система может служить основой для построения междисциплинарных решений в рамках персонифицированного лечения.

Представленные в автореферате данные характеризуется высокой методологической строгостью: автором использован обширный массив клинических наблюдений, современные лабораторные и инструментальные методы диагностики, а также корректно подобранные статистические алгоритмы анализа. Применение кластерного анализа и построение моделей прогноза подтверждают междисциплинарный и системный подход к решению исследовательской задачи. Методология исследования соответствует современным требованиям доказательной медицины и биостатистики.

Результаты диссертационного исследования прошли широкую апробацию: опубликованы в 37 научных работах, включая статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, и представлены на ведущих научных форумах и

конференциях. Данный факт свидетельствует о высокой степени востребованности полученных данных в научно-клиническом сообществе.

Заключение

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Фоминой Дарьи Сергеевны на тему: «Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней у взрослых», представленный на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является актуальной и завершенной научно-квалификационной работой, имеющей большое научное и практическое значение.

Диссертационная работа Фоминой Дарьи Сергеевны полностью соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

Считаю, что автор диссертационной работы, Фомина Дарья Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 3.2.7. Иммунология.

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
директор 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,
заведующий лабораторией молекулярной иммунологии

Арег Артемович Тотолян

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Тотоляна А.А. заверяю

Ученый секретарь ФБУН НИИ
эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера, к.м.н.



Трифонова Г.Ф.

«02» июня 2025 г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; телефон: +7 (812) 233-20-92, +7 (812) 233-01-01;
e-mail: pasteur@pasteurorg.ru, сайт: <http://www.pasteurorg.ru>