

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.002.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР «ИНСТИТУТ
ИММУНОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО
АГЕНТСТВА, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 10.12.2025 г., №22/2025

О присуждении Куличенко Дарье Семеновне, гражданство РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой» по специальности «3.2.7. Иммунология» принята к защите 09.10.2025 г. (протокол заседания №20/2025) диссертационным советом 68.1.002.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России) (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, приказ о создании диссертационного совета №206/нк от 14.02.2023 г.).

Соискатель Куличенко Дарья Семеновна, 06 апреля 1993 года рождения, в 2017 году окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выдавшее диплом о высшем образовании по специальности «Лечебное дело». В 2019 году окончила клиническую ординатуру по специальности «Аллергология и иммунология» Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-

биологического агентства». В 2022 году освоила программу подготовки научно-педагогических кадров аспирантуре в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по направлению подготовки «Фундаментальная медицина». С 2023 года работает врачом-аллергологом-иммунологом отделения бронхиальной астмы клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Диссертация выполнена в отделении бронхиальной астмы клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Научный руководитель – кандидат медицинских наук Павлова Ксения Сергеевна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, отделение бронхиальной астмы, врач-аллерголог-иммунолог, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Ненашева Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующий кафедрой;

Левина Юлия Григорьевна – доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел клинической иммунологии и аллергологии, заведующий отделом; Институт материнства и детства Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской педиатрии, доцент кафедры,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, г. Казань, в своем положительном отзыве, подписанном Скороходкиной Олесей Валерьевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой клинической иммунологии с аллергологией, и утвержденном Абдулганиевой Дианой Ильдаровной, исполняющим обязанности ректора университета, доктором медицинских наук, профессором, указала, что: «Диссертационная работа Куличенко Дарьи Семеновны «Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих существенное значение для иммунологии: доказано, что таргетное воздействие на патогенез бронхиальной астмы путем блокирования сигнального пути ИЛ-4/ИЛ-13, подавляющее Т2-воспаление, делает возможным проведение АСИТ пациентам с тяжелой бронхиальной астмой; разработан и апробирован протокол проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой; показано, что применение дупилумаба позволяет минимизировать риски развития системных реакций в процессе проведения АСИТ ускоренным методом с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов при тяжелой бронхиальной астме, благоприятно влияет на течение коморбидной патологии, обеспечивает повышение качества жизни пациентов и синергично дополняет болезнь-модифицирующий эффект АСИТ; доказана перспективность сочетанного применения иммунобиологической и АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Диссертационная работа Куличенко Д.С. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в ред. постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690, 26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. №415, 26.10.2023 г. №1786, от

26.01.2023 г. №101, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 №1382), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ, а также 3 публикации в сборниках материалов конференций. В диссертации и автореферате отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. 6 статей общим объемом 49 страниц опубликованы в рецензируемых журналах «Российский Аллергологический Журнал», «Медицинский совет», «Клинический разбор в общей медицине». Авторский вклад составляет 77,5%.

Основные работы:

1. Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина. Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения в России /. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2022. – № 4. – С. 15–23.
2. Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина. Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией у пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой /– Текст : непосредственный // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. Т. 4, № 8. – С. 13–23.

На автореферат диссертации поступили отзывы из Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отзыв составлен доктором медицинских наук, профессором Емельяновым Александром Викторовичем; из Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отзыв составлен кандидатом медицинских наук Гамовой Инной Валериевной.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их специализацией в области исследований, представленных в диссертационной работе, и отсутствием совместных работ и договорных обязательств с соискателем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана новая научная концепция о том, что таргетная блокировка передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 предотвращает последующее T2-воспаления и создает благоприятные условия для индукции иммунной толерантности в ходе проведения аллерген-специфической иммунотерапии, таким образом, потенциально оказывает влияние на патогенез атопических заболеваний, повышая эффективность и безопасность этиотропного лечения;
- предложена оригинальная научная гипотеза о синергизме действия иммунобиологической и аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с атопической бронхиальной астмой;
- доказана зависимость риска развития системных реакций во время проведения АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой от активности воспаления и уровня воспаления слизистой оболочки и гиперреактивности дыхательных путей;
- введен в клиническую практику новый подход к проведению аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказаны положения, обосновывающие персонифицированный подход к проведению АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, учитывающий комплексное решение с применением инновационных технологий таргетной терапии;
- применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные методы клинко-аллергологического, инструментального обследования и оценки контроля астмы;

- изложены доказательства повышения безопасности АСИТ при тяжелой бронхиальной астме за счет предварительной стабилизации состояния с помощью терапии генно-инженерными иммунологическими препаратами;
- раскрыты актуальные проблемы, обуславливающие трудности проведения АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, а также проблемы долгосрочного назначения иммунобиологических препаратов;
- изучено болезнь-модифицирующее действие иммунобиологической и аллерген-специфической иммунотерапии на течение тяжелой бронхиальной астмы и сопутствующих заболеваний, таких как аллергический ринит, атопический дерматит, полипозный риносинусит;
- проведена модернизация подхода к сочетанной терапии тяжелой бронхиальной астмы с применением дупилумаба и АСИТ, который позволяет оптимизировать затраты ресурсов здравоохранения.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что:

- разработан и внедрен протокол проведения комбинированной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов с тяжелой бронхиальной астмой;
- определены перспективы практического применения предложенной концепции лечения тяжелой бронхиальной астмой на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии с применением иммунобиологической терапии;
- создана модель эффективного применения комплексного клинико-функционального обследования пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на разных этапах проведения АСИТ, что позволяет повысить безопасность лечения;
- представлены основные критерии определения показаний к проведению АСИТ при тяжелой бронхиальной астме, практические рекомендации по выявлению клинически значимой сенсibilизации и предложения по дальнейшему совершенствованию подходов к оказанию медицинской помощи.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты работы получены на сертифицированном оборудовании и с использованием методов, адекватных поставленным задачам;

- теория построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации, общепринятыми представлениями о клинико-патогенетических подходах к лечению бронхиальной астмы, а также проведению АСИТ;
- идея базируется на обобщении передового опыта автора и других исследователей по рассматриваемой тематике, как отечественных, так и зарубежных исследований;
- использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, как отечественных, так и зарубежных исследований;
- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;
- использованы современные методы сбора и обработки исходной информации, а также статистические методы исследования; объем проведенных исследований достаточен для выработки обоснованных заключений.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования, проведении анализа современной литературы по теме исследования, в непосредственном личном участии создании дизайна исследования, отбора пациентов и их лечении, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по теме выполненной работы.

В ходе защиты диссертации были заданы вопросы, на которые соискатель Куличенко Д.С. ответила и привела собственную аргументацию:

Вопрос: Вы сказали, что в группе комбинаций не было ни одной системной реакции. Тем не менее, в стандартных группах сравнения были в 300 с чем-то. Два вопроса. Первый вопрос. Какие системные реакции были? Второй вопрос. Чем Вы все-таки объясняете, что включение в лечение дупилумаба сводит эти риски на ноль?

Ответ: В группе комбинированного лечения не было системных реакций. В группе пациентов, которые получали аллерген-специфическую терапию без инъекций дупилумаба, у нас было зарегистрировано 6 системных реакций. Это

были 4 реакции в виде заложенности носа, мы их купировали антигистаминными препаратами, также у пациента была реакция в виде бронхоспазма, была купирована небулайзерной терапией беродуалом и также была выполнена инъекция 4 мг дексаметазона; и у одного пациента, который получал комбинированный АСИТ, на дозе 10^{-2} 0,9 с сорными травами у пациентов были появления генерализованных уртикарных высыпаний и приступы удушья. Мы вводили дексаметазон 8 мг, и у всех этих пациентов, естественно, курс АСИТ был прерван ранее. Как раз благодаря действию дупилумаба мы и добились того, что системных реакций было, что мы достигли успешного контроля. Это был длительный контроль у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Именно поэтому мы минимизировали системные реакции.

Вопрос: Дупилумаб в данной схеме можно заменить другими иммунобиологическими препаратами в том числе моноклональными антителами на практике используется, и насколько можно экстраполировать полученные данные на другие иммунобиологические препараты?

Ответ: Ранее были работы по сочетанному применению Омализумаба. Эти работы показали эффективность и безопасность данной сочетанной терапии. Также в мировой практике есть использование сочетанного лечения дупилумаба у пациентов с атопическим дерматитом и с аллергическим ринитом, но там были сублингвальные аллергены использованы. И совсем недавно была выполнена работа с тезепелумабом, который у нас в этом году был зарегистрирован в России, тоже эффективность и безопасность была доказана, но дупилумаб это единственное моноклональное антитело, которое разрешено и при атопическом дерматите и при полипозном риносинусите, но при бронхиальной астме, что самое важное, бронхиальная астма и атопический дерматит, поэтому это более оптимальный.

Вопрос: У Вас три группы пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Были ли эти группы сопоставимы по базисной терапии? То есть глюкокортикостероиды, используют высокие и средние дозы. Это первый вопрос. И второй вопрос. Вы в основном посмотрели на переносимость АСИТ в Ваших исследованиях. Наверное, было бы интересно посмотреть эффективность. То есть сколько можно времени, чтобы человек в будущем,

видимо, продолжить свои исследования после диагноза? Посмотреть на эффективность АСИТ.

Ответ: Да, все пациенты были рандомизированы, то есть у всех пациентов была одинаковая базисная терапия, сопоставимая. Эффективность аллерген-специфической терапии, конечно, было бы интересно посмотреть именно 3 года подряд, как по всем рекомендациям. Ну, задел на будущее.

Вопрос: Известно, что применение некоторых моноклональных антител в лечении приводит к тому, что образуются антитела против антител. И в некоторых случаях такие антитела могут оказывать нежелательные побочные эффекты. Вот что в отношении дупилумаба известно? То есть такие эффекты есть или нет, образуются антитела или нет, как они выглядят?

Ответ: При проведении клинических исследований все моноклональные антитела изучаются на предмет выработки антител к ним. Дупилумаб характеризуется самым низким из данной группы, менее 1%. Изучение антител к моноклональным антителам является перспективным и актуальным направлением на данный момент, потому что это нам позволит, это будет предиктором, как и побочных реакций, так и возможности отмены, сокращения лечения.

Вопрос: У меня вопрос тоже про антитела, но именно про аллерген-специфический антитела. Смотрели ли вы как меняются в группах титры IgE специфические и IgG и была ли разница между АСИТ и АСИТ дупилумаб.

Ответ: Нет, к сожалению, мы не смотрели в динамике, мы смотрели только на момент включения.

Вопрос: Были ли среди пациентов, включенных в исследование, пациенты с сочетанным фенотипом БА: сочетание аллергического и неаллергического фенотипов Т2-эндотипа БА? Имелись ли различия в эффективности и безопасности АСИТ с применением ГИБП Дупилумаб у пациентов с сочетанным фенотипом заболевания в сравнении с пациентами с исключительно атопическим фенотипом БА?

Ответ: В исследовании были включены пациенты, соответствующие критериям включения, основным из которых было наличие клинически значимой сенсibilизации, то есть атопии. Большинство пациентов имели

смешанный фенотип бронхиальной астмы, атопический и аспириночувствительный. Таким образом, у всех пациентов был Т2-эндотип. При этом ведущую роль играла атопия. Мы не сравнивали эффективность и безопасность между атопическим и смешанным фенотипом.

Вопрос: Для оценки выраженности симптомов сопутствующего аллергического ринита и полипозного риносинусита Вами были использованы валидизированные опросники (TNSS, SNOT22). Чем обоснован был выбор для характеристики течения сопутствующего атопического дерматита опросников, оценивающих качество жизни пациентов? Почему не использовались стандартные инструменты, такие как индекс SCORAD или IGA, а изучалось только влияние симптомов атопического дерматита на качество жизни?

Ответ: В нашем исследовании основной целью было оценить влияние различных схем именно на течение бронхиальной астмы, на течение и на контроль бронхиальной астмы. Все опросники, используемые для оценки качества жизни с учетом сопутствующей патологии, учитывают также характеристики основных симптомов данной патологии. Таким образом, использованный нами опросник более широко оценивает состояние пациентов с атопическим дерматитом.

Вопрос: Чем определен выбор именно дупилумаба, а не омализумаба, учитывая, что мы говорим все-таки об аллергическом фенотипе и доминировании этого фенотипа среди Т2-бронхиальной астмы?

Ответ: Дупилумаб мы выбрали из-за того, что у нас все пациенты имели сопутствующую патологию, такую как полипозный риносинусит, атопический дерматит. Дупилумаб является единственным моноклональным антителом, который разрешен при всех этих нозологиях. Поэтому выбор был его оптимален.

Вопрос: Почему именно подкожный АСИТ водно-солевыми, ну скажем, неаллергоидами почему, или почему не сублингвальная иммунотерапия, учитывая, что это пациенты с тяжелой астмой. И стало быть, конечно, мы выбираем или должны выбрать самый безопасный метод аллерген-специфической терапии.

Ответ: Насчет сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, к сожалению, в России не так широко представлены аллергены, а у нас все пациенты имели полисенсibilизацию. А также была сенсibilизация к аллергенам домашней пыли, а не только к клещам домашней пыли. И поэтому водно-солевые экстракты нам позволили комбинации собирать для аллерген-специфической терапии.

Вопрос: Сохраняли ли Вы поддерживающую дозу аллергенов после проведения основной схемы ускоренной АСИТ? Получали ли пациенты дальше поддерживающую дозу на протяжении вот этого года, до 52-х недель?

Ответ: Поддерживающие уколы мы не делали, потому что мы за основное время проведения курса набрали оптимальную дозу PNU для реализации эффекта.

Вопрос: Единственный вопрос у меня возник, возможно в катамнезе Вы наблюдали данных пациентов и все-таки как же долго сохранялся контроль, достигнутый над бронхиальной астмой после отмены дупилумаба и после окончания вот этого курса аллерген-специфической иммунотерапии. Есть какие-то данные, было бы интересно узнать.

Ответ: В течение 52-х недель мы их наблюдали, а потом уже не в рамках исследований несколько пациентов с нами остались, и мы у них не вернулись к дупилумабу, а на следующий год у нас даже была возможность провести им аллерген-специфическую иммунотерапию.

Диссертационная работа Куличенко Д.С. «Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией дупилумабом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных научных задач, имеющих значение для иммунологии: разработана концепция проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой; разработан комплекс мероприятий, повышающих безопасность АСИТ; показано, что применение дупилумаба позволяет минимизировать риски развития системных реакций в процессе проведения АСИТ ускоренным методом с использованием

водно-солевых экстрактов аллергенов при тяжелой бронхиальной астме, благоприятно влияет на течение коморбидной патологии, обеспечивает повышение качества жизни пациентов и синергично дополняет болезнью-модифицирующий эффект АСИТ; доказана перспективность сочетанного применения иммунобиологической и аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с целью формирования иммунной толерантности, сокращению сроков лечения и оптимизации затрат ресурсов здравоохранения.

Диссертационная работа Куличенко Д.С. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

На заседании 10.12.2025 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальных научных задач, имеющих существенное значение для иммунологии, присудить Куличенко Д.С. ученую степень кандидата медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук по научной специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 17, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета
академик РАН, д. мед. наук, профессор



М.Р. Хаитов

Ученый секретарь диссертационного совета
д. биол. наук

И.П. Шиловский

11.12.2025 г.