«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
_____А.Д. Кулагин
«_1_» _сентября_ 2026 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему: «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.2.7. Иммунология и 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертация Радыгиной Татьяны Вячеславовны посвящена выявлению прогностических критериев эффективности генно-инженерных препаратов, применяемых у детей с иммунозависимыми заболеваниями (ИЗЗ), включающими аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания.

Актуальность диссертационной работы обусловлена возрастающей распространённостью и увеличением случаев тяжёлого течения иммунозависимых заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), вульгарный псориаз (ПС) и рассеянный склероз (РС) у детей как в России, так и в мире. Согласно последним подсчетам около 10% населения мира больны различными аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), что составляет примерно порядка 500-800 миллионов человек. По разным

оценкам в детском возрасте дебют ВЗК наблюдается в 15-20% случаев, псориаза в 30–50% случаев, а РС в 4-8% случаев. Многочисленные публикации позволяют рассматривать патогенез вышеуказанных заболеваний как многофакторный процесс, включающий влияние генетической предрасположенности индивидуума, неблагоприятного воздействия внешней среды (инфекции, факторы экологии, питание), особенностей микробиоты кишечника и/или кожи, дисфункции иммунной системы.

Центральная роль в иммунопатогенезе ВЗК, ПС и РС отводится нарушению баланса между эффекторными лимфоцитами (Th1-, Th2-, Th17-лимфоциты) и регуляторными популяциями клеток (Т-регуляторные – Treg, клетки-супрессоры миелоидного происхождения – MDSCs). Показано также, что клетки иммунной памяти, обеспечивающие в физиологических условиях гомеостаз организма, при вышеуказанных заболеваниях способствуют поддержанию хронического воспаления. Данные исследований показывают, что увеличение циркулирующих Т-клеток памяти коррелирует с активностью ВЗК, обострениями при РС и рецидивами в ранее пораженных участках кожи при псориазе.

Важная роль в регулировании воспалительного процесса отводится пуринергической системе, ключевыми ферментами которой являются экто-нуклеотид трифосфат дифосфогидролаза 1 (CD39) и экто-5'-нуклеотидаза (CD73). В очаге воспаления из поврежденных клеток образуется большое количество внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ). АТФ вне клетки выполняет функцию универсального сигнала опасности (DAMP-молекулы – молекулярного паттерна, ассоциированного с повреждением), привлекая в очаг воспаления эффекторные клетки и усиливая его. Эктонуклеотидазы катализируют реакции последовательного дефосфорилирования АТФ, тем самым модулируют баланс между провоспалительным АТФ и противовоспалительным аденозином. Сообщается, что мониторинг количества Т-регуляторных клеток и Th17-лимфоцитов с экспрессией

эктонуклеотидаз CD39 и CD73 может иметь диагностическую и прогностическую ценность при оценке эффекта от проводимой терапии при иммунозависимых заболеваниях.

Результаты современных исследований позволяют утверждать о том, что метаболизм лимфоцитов сопряжен с их функциональной активностью и зависит от этапа иммунного ответа: в наивных Т-лимфоцитах преобладают процессы окислительного фосфорилирования, для эффекторных клеток (Th1-, Th2-, Th17-лимфоцитов) характерна активация гликолиза и глутаминолиза, а для Treg, помимо окислительного фосфорилирования, важны процессы окисления жирных кислот.

В последние два десятилетия накоплен опыт применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения иммунозависимых заболеваний. Действие ГИБП направлено как на ингибирование миграции и пролиферации популяций Т-клеток эффекторов, так и на блокирование различных провоспалительных цитокинов (TNF, IL-17, IL-12, IL-23). Несмотря на успешность применения ГИБП у 30-50% пациентов наблюдаются случаи первичной и вторичной резистентности. В исследованиях по изучению применения блокаторов TNF у пациентов с ВЗК в качестве причин потери ответа или неотвечаемости на терапию рассматриваются: снижение концентрации препарата в циркуляции на фоне высокой воспалительной активности, образование антилекарственных антител, а также наличие других не анти-TNF механизмов развития заболевания. Кроме того, лечение ГИБП сопряжено со значительными финансовыми затратами, которые по разным оценкам исчисляются сотнями миллиардов в год при лечении пациентов с ВЗК, ПС и РС.

Таким образом, диссертация Радыгиной Татьяны Вячеславовны представляет собой научное исследование, объединяющее теоретические и практические аспекты, где решена крупная научная проблема по оценке комплекса биологических маркеров для углубленного изучения иммунологических механизмов развития ВЗК, ПС и РС, а также разработке

способов раннего выявления резистентности к биологической терапии и прогнозирование потери ответа к ГИБП как необходимые составляющие для своевременной коррекции и оптимизации лечения.

Соответствие темы диссертации указанным специальностям

Диссертация соответствует специальностям: 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) – п. 2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии», п. 5 «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний», п. 6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологогических процессов», п. 7 «Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий»; 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) – п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности».

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» полностью соответствует приоритетам государственной политики в области науки и здравоохранения, а именно подпункту «в» пункта 20 Перечня « Приоритеты

и перспективы научно-технического развития Российской Федерации», утверждённой Указом Президента Российской Федерации от 28.02.2024 № 145 "О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации", где особо подчёркивается значимость персонализированной и предиктивной медицины.

Вышеуказанное исследование выполнено в соответствии с основными направлениями научных исследований, в Федеральном государственном автономном учреждении Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей».

Новизна исследований и полученных результатов

Представленная диссертационная работа Радыгиной Т.В. характеризуется несомненной научной новизной, заключающейся в следующем:

1. Впервые проведён сравнительный анализ динамики иммунологических показателей (Т-, В-, NK-, Th17-, Treg-, активированных Т-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток памяти, гранулоцитарной и моноцитарной популяций MDSCs) у детей с ВЗК, псориазом и рассеянным склерозом до и на фоне поддерживающей терапии ГИБП. Выявлены информативные критерии оценки эффективности терапии: индекс Th17/Treg, содержание регуляторных клеток (MDSCs и Treg), уровень наивных Т-клеток и популяций Т-клеток памяти.

2. Впервые у пациентов с ВЗК, ПС и РС установлена диагностическая значимость оценки метаболического статуса иммунных клеток. Показана информативность определения содержания Treg и Th17-лимфоцитов с экспрессией CD39, уровня аргиназы-1 в MDSC и активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в Treg для оценки активности заболевания. Определены пороговые значения активности СДГ в Treg и содержания CD39Treg для прогноза эффективности ГИБП.

3. Впервые в экспериментальных условиях на выделенных Treg показано, что увеличение содержания Treg с экспрессией CD39 в период обострения ВЗК представляет собой компенсаторную реакцию, развивающуюся в ответ на снижение АТФ-азной активности фермента CD39.

4. Впервые установлено, что обострение ВЗК, ПС и РС ассоциировано со снижением содержания белков I–III комплексов дыхательной цепи митохондрий и повышением уровня HIF1-α, глюкозо-6-фосфат-изомеразы и транскетолазы, что сопряжено с усилением гликолитических процессов.

5. Впервые детализированы различия в концентрации циркулирующих цитокинов и цитокиновых комплексов в зависимости от формы патологии, стадии заболевания и эффективности ГИБП. Подтверждена значимость Th1-, Th2-, Th17-клеток и M1-макрофагов в иммунопатогенезе ВЗК, ПС и РС.

6. Впервые показана зависимость активности фактора транскрипции NF-κB от формы патологии (максимальна при ВЗК), стадии заболевания (выше в обострении) и типа клеток (выше в В-лимфоцитах по сравнению с Т- и NK-клетками). Снижение доли клеток с транслокацией NF-κB через сутки после введения блокаторов TNF в основных популяциях и малых популяциях Т-лимфоцитов ассоциировано с хорошим ответом на терапию. Использование полученных пороговых значений содержания NK-клеток с транслокацией NF-κB позволяет объективно мониторировать активность воспалительного процесса у пациентов с ВЗК, ПС и РС.

7. Впервые обоснована необходимость достижения более высокого остаточного уровня адалимумаба (АДА) для обеспечения клинической и эндоскопической ремиссии у детей с ВЗК с массой тела менее 40 кг по сравнению с пациентами, имеющими массу тела более 40 кг. Установлена значимость как проактивного, так и реактивного терапевтического мониторинга остаточного уровня блокаторов TNF для повышения эффективности лечения детей с ВЗК. Определены пороговые значения остаточных концентраций блокаторов TNF, превышение которых позволяет прогнозировать клиническую ремиссию у пациентов на терапии

инфликсимабом, а также клиническую и эндоскопическую ремиссию на фоне лечения адалимумабом.

8. Впервые у детей с ВЗК, ПС и РС проведён комплексный анализ выживаемости биологической терапии, выявивший её зависимость от клинических характеристик (возраст, форма патологии), фармакотерапии (препарат, предшествующая ГИБП, дополнительные иммунодепрессанты) и иммунологических показателей (индекс Th17/Treg, активность СДГ в Treg).

9. На основании полученных данных впервые разработан алгоритм комплексного иммунологического обследования для оценки и прогноза эффективности биологической терапии у детей с ВЗК, ПС и РС, включающий ключевые показатели: индекс Th17/Treg, активность СДГ в Treg, содержание CD39Treg, уровень транслокации NF-κB в NK-клетках, относительное количество Т-клеток памяти, абсолютное содержание MDSC и Treg, а также остаточная концентрация инфликсимаба/адалимумаба в сыворотке крови (при ВЗК).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Исследование, проведённое Радыгиной Т. В., обладает высокой научной и практической значимостью.

В результате комплексной оценки иммунологических показателей автором были получены данные, расширяющие существующие фундаментальные представления о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, вульгарного псориаза и рассеянного склероза (РС). В работе детализирована клиническая значимость определения содержания различных субпопуляций клеток врожденного и адаптивного иммунитета при изученных патологиях. Для мониторинга активности воспалительного процесса и прогнозирования ответа при лечении ГИБП автором обоснована необходимость определения индекса Th17/Treg, активности митохондриальных дегидрогеназ в лимфоцитах, уровня аргиназы-1 в MDSCs, содержания Treg- и Th17-лимфоцитов с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73.

Автором выявлены информативные цитокиновые комплексы и установлены количественные пороговые значения, позволяющие объективно оценивать активность патологического процесса. Полученные результаты могут быть использованы для разработки специфических тест-систем для мониторинга воспалительной активности конкретной патологии (ВЗК, ПС, РС).

Проведенное Радыгиной Т.В. исследование убедительно доказывает необходимость обязательного терапевтического лекарственного мониторинга остаточного уровня блокаторов фактора некроза опухоли альфа (TNF) у детей с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК). Выявлены ключевые факторы, влияющие на достижение адекватного терапевтического уровня: форма патологии (более высокие целевые уровни требуются при БК по сравнению с ЯК), масса тела пациента (необходимость коррекции дозы у детей с массой тела менее 40 кг) и комбинированная терапия с иммунодепрессантами (азатиоприном). Установлены клинически значимые пороговые значения концентраций препаратов, позволяющие оптимизировать лечение у детей с ВЗК.

В работе установлено, что на показатели выживаемости биологической терапии у детей с ВЗК, ПС и РС влияют три группы факторов: возраст ребёнка; фармакотерапевтические факторы (выбор конкретного ГИБП; предшествующая терапия ГИБП; применение дополнительных иммунодепрессантов; иммунологические маркеры (индекс Th17/Treg; активность СДГ в Treg-лимфоцитах.

Разработанный Радыгиной Т.В. алгоритм иммунологического обследования детей с ВЗК, ПС и РС позволяет решать следующие клинические задачи:

- выявление пациентов с высоким риском неэффективности ГИБП на этапе планирования терапии;
- прогнозирование терапевтического ответа на различных этапах лечения;

- своевременная оптимизация лечебной тактики (коррекция режима дозирования, замена препарата или комбинированная терапия).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанный двухэтапный алгоритм иммунологического обследования рекомендован для педиатрической практики с целью прогноза эффективности биологической терапии и определения тактики ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, вульгарным псориазом и рассеянным склерозом. До инициации биологической терапии показано определение индекса Th17/Treg и активности сукцинатдегидрогеназы в Treg для выявления пациентов группы риска недостаточного ответа на ГИБП. В период поддерживающего курса целесообразно выполнение основных (индекс Th17/Treg, активность СДГ в Treg) и уточняющих тестов (содержание миелоидных супрессорных клеток, Treg с CD39, субпопуляций Т-клеток памяти) для оценки эффективности терапии и её своевременной коррекции. При воспалительных заболеваниях кишечника после индукционного курса рекомендован проактивный и реактивный терапевтический лекарственный мониторинг остаточного уровня блокаторов TNF и антител к ним. В качестве экспресс-теста для мониторинга активности патологического процесса при всех вышеуказанных нозологиях предлагается оценивать относительное содержание NK-клеток с транслокацией NF-κB. Пациентам с ВЗК и псориазом на фоне терапии блокаторами TNF целесообразно добавление иммунодепрессантов (азатиоприн / метотрексат), при этом длительность комбинированной терапии не должна превышать двух лет при ВЗК и трёх лет при псориазе. У детей с болезнью Крона старше 12 лет для увеличения выживаемости терапии предпочтительно назначение инфликсимаба в качестве биологического препарата первой линии.

Количество печатных работ

В рамках проведённого исследования Радыгиной Т.В. опубликовано 46 печатных работ:

- 26 статей в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций (8 статей в международных наукометрических базах данных Scopus, 2 статьи — Web of Science и Scopus);
- 2 статьи в периодических научных изданиях;
- 1 патент на изобретение;
- 17 публикаций в материалах конгрессов и конференций (тезисы).
-

Структура и содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация представлена на 552 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, а также список сокращений и условных обозначений, перечень использованной литературы (643 источника). Работа содержит 127 таблицы и 182 рисунка.

Во «Введении» обоснована актуальность выбранной темы исследования с фокусом на необходимость установления лабораторных критериев при оценке эффекта биологической терапии у детей с ВЗК, ПС и РС. В связи с этим, сформулирована цель исследования – определить информативные прогностические критерии эффективности лечения генно-инженерными биологическими препаратами и разработать алгоритм иммунологического обследования детей с иммунозависимыми заболеваниями и задачи, включающие выявление прогностических критериев и разработку алгоритма иммунологического обследования для оптимизации тактики ведения пациентов и своевременной коррекции терапии. Основные

положения, выносимые на защиту, отражают новизну, теоретическую и практическую значимость диссертационного исследования.

Глава 1 «Обзор литературы» представляет углублённый обзор данных мировой и отечественной литературы по иммунопатогенезу ВЗК, ПС и РС с выявлением общих механизмов, обусловленных общими генами полиморфизма, универсальными путями ответа на триггерные факторы в инициации аутоиммунитета. Детально разобраны изменения в иммунной системе, приводящие к дисбалансу между эффекторными и регуляторными клетками, к активации сигнальных внутриклеточных путей, а также к гиперпродукции каскада провоспалительных цитокинов. Освещены принципы и методы лечения, в том числе с применением генно-инженерных биологических препаратов. Проанализированы последние данные по эффективности и причинам неэффективности ГИБП при ВЗК, ПС и РС. В заключении подчеркивается о необходимости поиска биомаркеров и способов прогнозирования ответа на терапию ГИБП при ВЗК, ПС и РС, что представляет собой одну из наиболее значимых проблем современной медицины.

В глава 2 «Материалы и методы» приведена характеристика всех обследованных групп пациентов (297 детей с болезнью Крона, 189 детей с язвенным колитом, 182 ребёнка с вульгарным псориазом, 147 пациентов с рассеянным склерозом). Детально описаны современные иммунологические методы, включая иммунофентипирование различных популяций клеток (основных и малых популяций лимфоцитов, клеток-супрессоров миелоидного происхождения) с оценкой их содержания и функциональности (по активности митохондриальных дегидрогеназ для популяций лимфоцитов; активности аргиназы-1 для MDSCs, активности ядерного фактора транскрипции NF-κB) с применением традиционной проточной цитометрии и цитометрии с визуализацией – технология Amnis ImageStreamX (при оценке активности фактора транскрипции NF-κB в популяциях лимфоцитов),

мультиплексного анализа с применением x-MAP технологии для количественного определения белков (окислительного фосфорилирования и гликолиза, цитокинов), сортировка популяций лимфоцитов с помощью клеточного сортера с последующим исследованием АТФ-азной активности. Также дано описание 2-х вариантов тестов (классические методом накопления и экспресс-тесты), основанных на принципе иммуноферментного анализа, которые были использованы для оценки остаточной концентрации блокаторов TNF в сыворотках крови и определения антилекарственных антител к инфликсимабу и адалимумабу.

Глава 3 содержит результаты собственных исследований: показатели клеточного иммунитета в прогнозе эффективности биологической терапии у детей с ВЗК, ПС, РС; анализ метаболической активности популяций лимфоцитов в прогнозе эффективности биологической терапии у детей ИЗЗ; результаты уровня циркулирующих цитокинов и цитокиновых комплексов у детей с ИЗЗ при различной активности воспалительного процесса и в зависимости от эффекта терапии; представлены кривые выживаемости биологической терапии у детей с ИЗЗ и проанализированы факторы, влияющие на показатель выживаемости терапии; представлены результаты проверки прогностической ценности наиболее информативных иммунологических маркеров на дополнительных выборках детей с ИЗЗ; представлен разработанный алгоритм иммунологического обследования пациентов с ВЗК, ПС и РС.

Глава 4 посвящена обсуждению полученных данных при комплексном обследовании детей с ВЗК, ПС и РС, сравнительному анализу групп пациентов (обострение/ремиссия, эффективность терапии, неэффективность терапии) как внутри одной изученной патологии, так и сравнение групп пациентов между патологиями; анализу корреляционных взаимосвязей разных показателей, выявленных прогностических критериев; детальному разбору разработанного 2-х этапного алгоритма иммунологического

обследования с возможными вариантами при его использовании для последующего формирования индивидуального плана ведения пациентов.

На основе полученных данных было сформулировано 13 научных выводов, которые соответствуют поставленным целям и задачам диссертационного исследования. Эти выводы подкреплены результатами научного анализа и проверены современными методами статистической обработки данных. В заключении проведено обобщение всех ключевых результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, которые направлены на прогнозирование эффекта биологических препаратов и определение персонализированной стратегии лечения детей с ВЗК, ПС и РС.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности результатов исследования обеспечена репрезентативными выборками пациентов, фактическим материалом (таблицы, рисунки) с представленными уровнями значимости, применением актуальных информативных методов исследования и использованием современных программам для статистического анализа данных.

Апробация диссертационного исследования проведена 17 июня 2024 года (протокол № 76) на совместном заседании проблемной комиссии по Педиатрии и сотрудников Лабораторного отдела Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертационной работы и результаты клинических исследований доложены и обсуждены на 25 научно–практических конференциях, в том числе на 4 международных и 12 с международным участием: X Всероссийская школа по клинической иммунологии «Иммунология для врачей» (Пушкинские горы, 2019), XIV конгресс Европейской организации по вопросам болезни Крона и колитам (14th Congress of ECCO) (Копенгаген, Дания, 2019), Российская научная

конференция «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» (Санкт-Петербург, 2019), ESPGHAN 52 Annual Meeting (Глазго, Шотландия, 2019), Научно-практический семинар «Визуализирующая проточная цитометрия в клинической практике и научных исследованиях» (Москва, 2019), 5 Российский конгресс по лабораторной медицине (Москва, 2019), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Важные вопросы детского здоровья (Пенза, 2019), 15th Congress of ECCO (Вена, Австрия, 2020), XXVII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2020), ESPGHAN 54th Annual Meeting (Копенгаген, Дания, 2022), VIII Российский конгресс лабораторной медицины (Москва, 2022), Восьмая научно-практическая школа-конференция с трансляцией в интернет. Аллергология и клиническая иммунология (для практикующих аллергологов-иммунологов, инфекционистов, педиатров, терапевтов и гинекологов) (Сочи, 2022), V Всероссийский Съезд АДАИР (Москва, 2022), 19-ая Междисциплинарная конференция с международным участием, посвященная памяти академика А.М. Вейна (Москва, 2023), XXVIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Наукоемкие лабораторные технологии для клинической практики» (Москва, 2023), XVII Всероссийский научный форум с международным участием имени академика В.И. Иоффе (Санкт-Петербург, 2023), IX Российский конгресс лабораторной медицины. Российский диагностический саммит (Москва, 2023), X Всероссийский Конгресс АДАИР (Москва, 2023), «Школа здоровья детей, посвященная Всемирному дню иммунитета» (Москва, 2024), IV Всероссийский научно-практический форум с международным участием «Педиатрия сегодня и завтра» (Москва, 2024), Объединенный иммунологический форум (Псковская область, Пушкинские горы, 2024), XI Всероссийский конгресс АДАИР (Москва, 2024), XXX Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция «Национальные традиции клинической лабораторной диагностики» (Москва, 2025), VII Всероссийская научно-практическая конференция с

международным участием «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья» (Москва, 2025), V Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (Москва, 2025), XII Всероссийский конгресс АДАИР (Москва, 2025).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Радыгиной Т.В. выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написаю диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в соответствии с разделом II «Положением о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (со всеми дополнениями и изменениями в последующих редакциях).

Достоинствами диссертационной работы является высокий методический уровень с привлечением современных методов исследования, комплексный подход при оценке эффективности биологической терапии у детей с ВЗК, ПС, РС, логичная интерпретация полученных результатов. Дизайн исследования соответствуют целям и задачам работы. Выводы, сделанные на основе полученных результатов, полностью соответствуют заявленным задачам исследования. Недостатков, оказывающих влияние на научную ценность диссертационной работы не выявлено, незначительные стилистические погрешности не снижают качество проведённого исследования.

Несмотря на общее положительное впечатление по работе, возникли вопросы, имеющие дискуссионный, а не принципиальный характер и не умаляющие научную значимость проведенного исследования:

1. Можно ли выделить общие механизмы иммунопатогенеза изученных заболеваний (ВЗК, ПС и РС), на основании которых проведено назначение иммунобиологической терапии?

2. Чем обусловлен выбор исследованных цитокинов?
3. Есть литературные данные о существенной разнице в эффективности анти/TNF терапии язвенного колита и болезни Крона у взрослых. Были ли в диссертационном исследовании получены аналогичные данные?
4. С какими патофизиологическими или фармакокинетическими факторами может быть связана потребность в более высоких остаточных концентрациях блокаторов фактора некроза опухоли в сыворотке крови для достижения клинико-эндоскопической ремиссии у пациентов с массой тела менее 40 кг по сравнению с группой пациентов с весом более 40 кг?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему: «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы – прогнозирование эффективности генно-инженерной биологической терапии у детей на основе комплексной иммунологической оценки, имеющей существенное значение для иммунологии и педиатрии.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 16.10.2024г., № 1382) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Радыгина Татьяна

Вячеславовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям:3.2.7.Иммунология и 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры иммунологии и кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 59 от «30» июня 2026 года.

Заведующий кафедрой иммунологии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор А.А. Тотолян

Заведующий кафедрой педиатрии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России
д.м.н., профессор Е.В. Семенова

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
тел.: 8(812)338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru, https://www.1spbgmu.ru.

ОТДЕЛ КАДРОВ

Подпись руки заверяю: Тотолян А.А. Семенова Е.В.
Специалист по кадрам
М.А.Пищелёва
«__» _____ 20__ г.