**В диссертационный совет № 24.1.173.01**
**при Федеральном государственном**
**бюджетном научном учреждении**
**«Научно-исследовательский институт**
**Вакцин и Сывороток им. И.И. Мечникова»**
(Россия 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5А)

# ОТЗЫВ

**На автореферат диссертации Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему: «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.21. Педиатрия**

В условиях роста общей заболеваемости иммунозависимыми патологиями и увеличения доли их тяжелых клинических вариантов, диагностика и терапия данных состояний приобретают приоритетное социально-экономическое значение. Согласно имеющимся данным, аутоиммунные нарушения выявляются у каждого десятого взрослого. В детской популяции частота воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) достигает 20-25%, вульгарного псориаза (ПС) – 5-10%, рассеянного склероза (РС) – 10%. Широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно изменило прогноз при этих заболеваниях, однако клинический опыт показывает, что до 40% пациентов первично не отвечают на назначенный препарат, а у значительной части больных со временем развивается вторичная потеря эффекта, требующая коррекции терапии или смены препарата. При этом ГИБП относятся к дорогостоящим лекарственным средствам, а их иррациональное назначение не только увеличивает экономическую нагрузку на систему здравоохранения, но и откладывает начало эффективного лечения, утяжеляя течение заболевания у ребёнка. В этих условиях разработка объективных прогностических критериев ответа на биологическую терапию и создание практически применимого алгоритма иммунологического обследования приобретают первостепенное значение для клинической педиатрии. Актуальность выбранной Т.В. Радыгиной темы не вызывает сомнений.

Диссертация выполнена на большом клиническом материале: обследовано 915 детей, из них 486 пациентов с ВЗК, 182 - с ПС, 147 - с РС; группа сравнения - 100 здоровых детей. Цель работы - определить информативные прогностические критерии эффективности терапии ГИБП и разработать алгоритм иммунологического обследования детей с иммунозависимыми заболеваниями - сформулирована чётко, а поставленные задачи логично поставлены.

Научная новизна исследования очевидна. Впервые у детей с ВЗК, псориазом и рассеянным склерозом установлены прогностически значимые иммунологические показатели - отношение Th17-лимфоцитов к регуляторным Т-клеткам (Treg), суммарное содержание регуляторных клеток (MDSCs+Treg), содержание популяций Т-клеток памяти,

содержание Treg с экспрессией эктонуклетидазы CD39, активность ядерного фактора κB (NF-κB) в NK-клетках и активность сукцинатдегидрогеназы в Treg - с расчётом пороговых значений, позволяющих прогнозировать ответ на терапию до её начала и в период поддерживающего курса. Определены пороговые значения индекса Th17/Treg, превышение которых предсказывает снижение эффективности лечения. Показано, что абсолютное содержание регуляторных клеток ниже 213 кл/мкл при ВЗК, ниже 145 кл/мкл при псориазе и ниже 117 кл/мкл при рассеянном склерозе, а также содержание CD39Treg ниже 34% при ВЗК, ниже 22% при псориазе и ниже 32% при рассеянном склерозе служат предикторами недостаточного ответа. Превышение доли NK-клеток с транслокацией NF-κB выше 36% при ВЗК, 29% при псориазе и 27% при рассеянном склерозе отражает активацию воспалительного процесса и позволяет своевременно заподозрить угрозу потери эффекта терапии.

Теоретическая значимость работы заключается в существенном расширении представлений об участии эффекторных и регуляторных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, их метаболического профиля и активности транскрипционного фактора NF-κB в патогенезе иммунозависимых заболеваний детского возраста и в механизмах формирования ответа на биологическую терапию. Однако, с позиций практикующего врача, наибольшую ценность представляет выраженная прикладная направленность результатов. Доказана необходимость проактивного и реактивного терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) блокаторов TNF. Установлено, что остаточные уровни инфликсимаба и адалимумаба достоверно выше у пациентов, достигших ремиссии, а коррекция терапии на основании ТЛМ позволила достичь ремиссии у 72% пациентов, получавших инфликсимаб, и у 63% — адалимумаб. Клинически важным представляется вывод о том, что детям с ВЗК и массой тела менее 40 кг для достижения клинической и эндоскопической ремиссии требуются более высокие концентрации адалимумаба, чем пациентам с массой тела более 40 кг. Существенный вклад в безопасность и персонализацию ведения пациентов вносят данные о комбинированной терапии. Показано, что сочетание ГИБП с азатиоприном или метотрексатом ассоциировано с большей выживаемостью биологической терапии. Однако, при этом обоснованы ограничения длительности такой комбинации - не более 2 лет при ВЗК и не более 3 лет при псориазе, что особенно значимо для профилактики рисков длительной иммуносупрессии у детей. Разработанный автором двухэтапный алгоритм иммунологического обследования обеспечивает не менее 70% правильных прогнозов эффективности биологической терапии и, что принципиально важно, может быть включён в реальную клиническую практику, позволяя выявлять пациентов с риском неэффективности ещё до назначения препарата. Практическая ценность исследования подтверждена внедрением его результатов в клиническую работу отделений ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Казань), ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» (г. Ростов-на-Дону), а также в учебный процесс ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений: она обеспечена репрезентативными выборками, использованием современных лабораторных технологий, корректным статистическим анализом с применением ROC-анализа и кривых выживаемости Каплан–Мейера, а также проверкой прогностической информативности маркеров на независимых выборках пациентов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 25 всероссийских и международных научных форумах.

Автореферат составлен в соответствии с установленными требованиями и даёт полное и адекватное представление о содержании диссертации: чётко изложены актуальность, цель и задачи, научная новизна, положения, выносимые на защиту, основные результаты с указанием пороговых значений и показателей чувствительности и специфичности, выводы и практические рекомендации. Табличный и графический материал иллюстрирует ключевые результаты исследования.

Диссертационное исследование Радыгиной Татьяны Вячеславовны «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основе обширного клинического материала решена важная научная проблема о прогнозировании эффективности биологических препаратов, имеющая существенное теоретическое и практическое значение для иммунологии и педиатрии. Полученные результаты создают реальную основу для персонализированного подхода к назначению биологической терапии детям с иммунозависимыми заболеваниями, повышения её эффективности и безопасности. Работа полностью соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор, Радыгина Татьяна Вячеславовна, заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Заведующая отделом гастроэнтерологии НИКИ педиатрии и детской хирургии им. ак. Ю.Е. Вельтищева, доктор медицинских наук, доцент
Волынец Галина Васильевна
«09» 09 2026 г.

**Подпись** заведующей отделом гастроэнтерологии НИКИ педиатрии и детской хирургии им. ак. Ю.Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., доцента Волынец Галины Васильевны **заверяю:**
Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
д.м.н., доцент Демина Ольга Михайловна

«29» 09 2026 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва 117513, ул. Островитянова д. 1 тел: +7 (495) 434-84-64, E-mail: rsmu@rsmu.ru, E-mail Волынец Г.В.: volynec_g@mail.ru, сайт: https://rsmu.ru/