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

Актуальность диссертационного исследования Радыгиной Т.В. обусловлена неуклонным ростом в детской популяции таких иммунозависимых заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника, псориаз и рассеянный склероз. Эта тенденция ведет не только к существенному снижению качества жизни пациента, но и к значительной экономической нагрузке на семью и систему здравоохранения в целом. Несмотря на прорыв в терапии данных состояний с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), их применение сопряжено с двумя ключевыми проблемами: отсутствием изначального ответа у части пациентов и развитием вторичной резистентности у половины больных. Учитывая высокую стоимость лечения и риски иммуносупрессии для растущего организма, эмпирическое назначение ГИБП без объективных лабораторных маркеров становится клинически и экономически неоправданным. Особую ценность работе придает ее междисциплинарный характер: она выполнена на стыке иммунологии, педиатрии и иммунометаболизма, где функциональный статус клеток оценивается через параметры энергообеспечения (окислительное фосфорилирование, гликолиз) и пуринергическую сигнализацию. Разработка прогностических критериев на данной методологической платформе максимально соответствует запросам персонализированной медицины и является безусловно актуальной.

Диссертационное исследование выполнено на большом и тщательно структурированном клиническом материале: обследованы 915 детей в возрасте от 3,5 до 18 лет, из них 486 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (297 детей с болезнью Крона, 189 – с язвенным колитом), 182 – с псориазом и 147 – с рассеянным склерозом; группу сравнения составили 100 здоровых детей. Методический арсенал работы

заслуживает особого упоминания: наряду с иммунофенотипированием основных и малых субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии Радыгина Т.В. использовала оценку клеток-супрессоров миелоидного происхождения и экспрессии аргиназы-1, определение эктонуклеотидаз CD39/CD73 и их функциональной АТФ-азной активности, измерение активности сукцинатдегидрогеназы и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы в популяциях лимфоцитов, мультиплексный анализ цитокинов и белков окислительного фосфорилирования и гликолиза, а также проточную цитометрию с визуализацией для оценки транслокации ядерного фактора транскрипции NF-κB. Уровни концентраций инфликсимаба и адалимумаба в сыворотке крови у детей контролировались методом иммуноферментного анализа в режиме экспресс-тестирования. Статистическая обработка, включая ROC-анализ с расчётом пороговых значений, выполнена корректно с применением современных статистических программ, что обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная новизна диссертационной работы Радыгиной Т.В. носит фундаментальный характер и не вызывает сомнений. Впервые в детской популяции, при трёх нозологически различных иммунозависимых заболеваниях, проведён сравнительный анализ не только количественного состава популяций и субпопуляций клеток иммунной системы, но и их метаболической и функциональной состоятельности в разных по эффективности биологической терапии группах. Особую ценность представляет доказанная автором связь между внутриклеточным метаболизмом иммунных клеток и интенсивностью воспалительного ответа: показано, что обострение заболевания сопровождается снижением содержания белков I-III комплексов окислительного фосфорилирования (на 28%, 56% и 49% соответственно) при одновременном нарастании гликолитической активности – повышением содержания глюкозо-6-фосфатизомеразы на 18%, фактора транскрипции HIF-1α на 50% и транскетолазы на 28%. Эти данные убедительно демонстрируют метаболическую перестройку лимфоцитов по типу «гликолитического сдвига» как универсальный признак активации иммунозависимого воспаления независимо от нозологической формы. Существенно новым результатом является установление в диссертационной работе прогностической роли функциональных показателей регуляторного звена иммунитета у пациентов с иммунозависимыми патологиями при лечении ГИБП. Доказано, что снижение активности сукцинатдегидрогеназы в регуляторных Т-клетках (Treg) ниже пороговых значений служит предиктором недостаточной эффективности терапии. Выявлено, что CD39-позитивные Treg в ремиссии заболевания обладают большей АТФ-азной активностью; пороговые значения CD39Treg

после индукционного курса позволяют прогнозировать исход лечения. Впервые показано, что повышение транслокации NF-κB в NK-клетках выше пороговых уровней прогнозирует активацию воспалительного процесса. Автором обоснован индекс Th17/Treg как значимый прогностический критерий при оценке эффективности ГИБП и определены пороговые значения, зависящие от патологии и используемого препарата.

Теоретическое значение работы заключается в существенном расширении представлений об иммунопатогенезе иммунозависимых заболеваний детского возраста. Полученные данные обосновывают концепцию, согласно которой эффективность биологической терапии определяется не столько исходным количественным балансом клеточных субпопуляций, сколько функциональной и метаболической компетентностью регуляторного звена иммунитета. Продемонстрированная автором взаимосвязь между снижением окислительного фосфорилирования, интенсификацией гликолиза и увеличением концентрации патогенетически значимых цитокинов вносит вклад в новое направление в иммунологии – иммунометаболизм. Выявленная роль CD39/CD73-зависимого пуринергического механизма супрессии и транскрипционного фактора NF-κB как маркеров активации воспаления углубляет понимание молекулярных основ нарушения иммунологической толерантности.

Практическая ценность исследования не вызывает сомнений. Автором разработан двухэтапный алгоритм иммунологического обследования детей с иммунозависимыми заболеваниями, обеспечивающий не менее 70% правильных прогнозов эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Определённые пороговые значения прогностических критериев – индекса Th17/Treg, активности сукцинатдегидрогеназы в Treg, доли CD39-позитивных Treg и транслокации NF-κB в NK-клетках – могут быть непосредственно использованы для персонализации назначения, коррекции или своевременной смены биологического препарата, что имеет очевидное клиническое и фармакоэкономическое значение.

Автореферат логично структурирован, содержит все необходимые разделы, чётко сформулирована цель, задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Выводы логично вытекают из полученных результатов. Автореферат полно и объективно отражает содержание диссертации.

Диссертация Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании самостоятельно полученных данных решена

крупная научная проблема – разработаны лабораторные прогностические критерии эффективности биологической терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями на основе интегральной оценки фенотипа, функциональной состоятельности и метаболической активности иммунных клеток. Работа имеет существенное значение для иммунологии и педиатрии, соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с дополнениями и изменениями в последующих редакциях), предъявляемым к докторским диссертациям. Автор настоящей диссертации – Радыгина Татьяна Вячеславовна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 3.1.21. Педиатрия.

14.09.2026

Заведующий лабораторией клеточно-молекулярной
физиологии и патологии Научно-исследовательского
института медицинских проблем Севера – обособленного
подразделения Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
«Красноярский научный центр Сибирского отделения
Российской академии наук»,
доктор мед. наук, профессор А.А. Савченко

ЛИЧНУЮ ПОДПИСЬ
Руководитель группы кадров О. И. Сусарева

ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 660022, г . Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, тел. +7(391)2280662, web-сайт http://ksc.krasn.ru, https://impn.ru, e-mail: clinic@impn.ru. Телефон Савченко А.А.: +7(905)9713715; E-mail Савченко А.А.: aasavchenko@yandex.ru