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

Диссертационная работа Радыгиной Т.В. посвящена значимой научной проблеме для клинической иммунологии и педиатрии: прогнозированию эффективности генно-инженерной биологической терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями. В диссертации исследованы иммунологические показатели, отражающие работу как адаптивной, так врождённой иммунной системы при иммунозависимых патологиях у детей (с воспалительными заболеваниями кишечника - ВЗК, вульгарным псориазом - ПС, рассеянным склерозом - РС), которые в своей основе имеют нарушение механизмов иммунологической толерантности и сбой Т-клеточной регуляции, когда эффекторное звено выходит из-под контроля регуляторного. Автор справедливо отмечает тенденцию к росту общей заболеваемости этими состояниями и частоты их тяжёлых форм: по данным цитируемых исследований, каждый десятый взрослый страдает тем или иным аутоиммунным заболеванием. К примеру, до 20-25% случаев воспалительных заболеваний кишечника приходится на детскую популяцию. Таргетные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), безусловно, изменили тактику лечения, тем не менее, ответ на такую терапию заранее не очевиден: часть пациентов (до 40%) первично не отвечают на генно-инженерные биологические препараты, а у половины возникает потеря эффекта. В этих условиях объективные лабораторные критерии прогноза ответа на лечение приобретают особую значимость, а сама работа полностью соответствует приоритетным направлениям развития науки и практической медицины.

Автором на защиту выносятся четыре положения. Во-первых, обосновано, что количественные показатели иммунных клеток - отношение Th17-лимфоцитов к регуляторным Т-клеткам (Treg), содержание Т-клеток памяти, клеток-супрессоров миелоидного происхождения и регуляторных Т-клеток - наряду с показателями их функциональной состоятельности (активность сукцинатдегидрогеназы и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, экспрессия аргиназы-1 в миелоидных супрессорах и эктонуклеотидазы

CD39/CD73 на регуляторных Т-лимфоцитах) являются прогностическими критериями эффективности биологической терапии. Во-вторых, показано, что мониторинг концентраций блокаторов фактора некроза опухоли и антител к ним в сыворотке крови пациентов оптимизирует лечение. В-третьих, установлено, что выживаемость биологической терапии зависит от формы заболевания, возраста пациента, предшествующей терапии, применения комбинированных схем и иммунологических показателей. В-четвёртых, разработан оригинальный алгоритм иммунологического обследования детей с ВЗК, вульгарным псориазом, рассеянным склерозом, позволяющий прогнозировать эффективность ГИБП.

Результаты диссертационного исследования получены с применением современных методов: проточной цитометрии, сортировки клеток, иммуноферментного и иммунохемилюминесцентного метода, оценки метаболической активности сукцинатдегидрогеназы и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы по запатентованному способу (патент РФ №2302635), мультиплексного анализа, проточной цитометрии с визуализацией (Amnis ImageStreamX).

Достоверность результатов обеспечена репрезентативными выборками (486 детей с ВЗК, 182 с ПС и 147 с РС, 100 здоровых детей - группы сравнения), корректным применением непараметрических методов статистики и ROC-анализа, а главное — проверкой прогностической значимости выявленных критериев на внутренних (744 наблюдения при воспалительных заболеваниях кишечника, 89 — при рассеянном склерозе) и внешней выборках (97 наблюдений у пациентов с псориазом, получавших устекинумаб), с отбором маркеров, обеспечивающих вероятность правильного прогноза не менее 70%. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №9 от 10.07.2020).

Диссертационное исследование безусловно обладает научной новизной и значимостью. Центральным теоретическим результатом работы является обоснование индекса Th17/Treg как количественной меры баланса эффекторного и регуляторного звеньев Т-клеточного иммунитета. Автору удалось не просто констатировать дисбаланс, но и получить пороговые значения для конкретных нозологий, возрастных групп и препаратов, с площадью под ROC-кривой, достигающей 0,96. Не менее ценным является оценка функционального состояния Т-клеток: исследование экспрессии эктонуклеотидаз CD39 и CD73 и способности клеток гидролизовать внеклеточный АТФ фактически характеризует супрессорный потенциал регуляторного звена, что принципиально важнее простого подсчёта клеток. Содержательно интересен и субпопуляционный анализ Т-клеток памяти - наивных, центральной памяти, эффекторной памяти и терминально-дифференцированных: показано, что при воспалительных заболеваниях кишечника и псориазе информативным оказывается CD4-звено, тогда как при рассеянном склерозе - CD8-звено, что указывает на различную популяционную принадлежность эффекторных механизмов при разных формах иммунопатологии. Заслуживает внимания формирование автором цитокиновых комплексов Th1- и Th17-профиля с расчётом пороговых уровней, превышение которых служит предиктором неэффективности поддерживающей терапии; эта работа открывает перспективу выбора рецепторных мишеней для новых таргетных препаратов. Прикладное значение имеют разработанный двухэтапный алгоритм иммунологического обследования.

Автореферат Т.В. Радыгиной полностью отражает содержание выполненной диссертации и включает все необходимые разделы: актуальность, новизна исследования и практические рекомендации для внедрения полученных результатов в медицинскую практику. Цель диссертационного исследования четко сформулирована и полностью отвечает теме исследования, а поставленные задачи соответствуют цели работы. Выводы, изложенные в автореферате, логически вытекают из полученных в исследовании результатов и отражают решение поставленных задач.

Диссертационная работа Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему: «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы - прогнозированию эффективности биологической терапии и разработки алгоритма иммунологического обследования детей с иммунозависимыми заболеваниями, имеющей существенное значение для иммунологии и педиатрии, что 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.

Научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии", академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

«18» 09 2026 г. Козлов Владимир Александрович

Подпись научного руководителя Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии", академика РАН, д.м.н. профессора Козлова Владимира Александровича **заверяю:**

Ученый секретарь НИИФКИ к.б.н. Гаврилова Елена Давидовна

«18» 09 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии"; 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14; Тел.: +7(383) 222-26-74; e-mail: info@niikim.ru; e-mail Козлова В.А.: vakoz40@yandex.ru, сайт: https://niikim.ru/ru/