ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Смолкина Юрия Соломоновича на диссертационную работу Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему: «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте», представленную в диссертационный совет ДСУ 24.1.173.01 на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационное исследование Т.В. Радыгиной посвящено решению актуальной научно-практической проблемы – определению иммунологических предикторов эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у детей с иммунозависимыми патологиями, в частности, с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), вульгарным псориазом (ПС) и рассеянным склерозом (РС).

В патогенезе вышеуказанных патологий ведущая роль принадлежит дисрегуляции иммунного ответа, затрагивающей как врождённые, так и адаптивные механизмы. Внедрение ГИБП в клиническую практику существенно расширило терапевтические возможности при данных заболеваниях, обеспечивая выраженный и быстрый эффект за счёт таргетного воздействия на ключевые звенья воспаления. Однако, накопленный за несколько десятилетий опыт применения биологической терапии, а также клинические исследования свидетельствует о значительной частоте (до 50 % и выше) развития первичной и вторичной резистентности к биологическим препаратам. В связи с этим, возникает потребность в выявлении биомаркеров, позволяющих на разных этапах терапии ГИБП прогнозировать эффективность лечения. Широкий спектр доступных биологических препаратов обусловливает возможность персонализированного подхода к лечению, а наличие достоверных прогностических маркеров обеспечит своевременную коррекцию терапевтической тактики и улучшит качество жизни детей с тяжёлыми хроническими иммуноопосредованными заболеваниями.

В представленной работе проведён комплексный анализ иммунологических параметров у детей с ВЗК, псориазом и рассеянным склерозом в динамике лечения – до назначения ГИБП, по завершении индукционного курса и через один год терапии. Оценена прогностическая значимость иммунологических показателей в отношении долгосрочного терапевтического ответа. Разработан прогностический алгоритм иммунологического обследования, дифференцированный по нозологическим формам и этапам терапии, что позволяет проводить

мониторинг эффективности лечения и своевременно оптимизировать тактику ведения пациентов.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основе анализа современных научных публикаций по исследуемой проблеме автором были обоснованы цель и задачи диссертационной работы. В ходе исследования проанализирован широкий спектр иммунологических маркеров в статистически валидированных выборках пациентов, стратифицированных по характеру терапевтического ответа к году лечения, с определением прогностической и информативной значимости каждого из изученных иммунологических показателей. При обработке полученных данных применялись адекватные современные методы статистики, что обеспечило высокую степень обоснованности и достоверности полученных результатов. Сформулированные выводы логично вытекают из полученных данных и полностью соответствуют установленным в работе закономерностям.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационное исследование Т.В. Радыгиной выполнено на высоком методическом уровне с применением современных высокотехнологичных подходов, включающих иммунофенотипирование лимфоцитов с оценкой их метаболической активности методом проточной цитометрии и цитометрии с визуализацией, клеточную сортировку и культивирование клеток, количественное определение циркулирующих цитокинов и внутриклеточных белков посредством мультиплексного анализа, хемилюминесцентного анализа для определения активности ферментов, а также мониторинг остаточной концентрации анти-TNF препаратов и антител к ним в сыворотке крови. Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью исследуемых выборок. Высокая прогностическая значимость выявленных иммунологических маркеров в отношении эффективности биологической терапии подтверждена на проверочных когортах пациентов.

Научная новизна диссертационной работы Т.В. Радыгиной определяется комплексным сравнительным анализом иммунологических и метаболических нарушений при иммунозависимых заболеваниях у детей, выполненных до инициации ГИБП и в динамике лечения. Автором детализирована клиническая значимость определения субпопуляционного состава клеток врождённого и адаптивного иммунитета. Впервые установлены ключевые прогностические критерии эффективности лечения при трёх различных нозологиях (ВЗК, ПС и РС), среди которых индекс Th17/Treg, активность митохондриальных ферментов и ферментов пуринергической системы регуляции в регуляторных Т-клетках, которые позволяют заблаговременно выявлять пациентов с высоким риском неэффективности

терапии. Показана диагностическая ценность оценки метаболического статуса иммунных клеток, включая активность аргиназы-1 в клетках-супрессорах миелоидного происхождения (MDSCs) и степень гликолитического перепрограммирования в популяциях лимфоцитов. Впервые детализирована зависимость активности ядерного фактора транскрипции κB (NF-κB) от нозологической формы и стадии заболевания и выявлено, что снижение транслокации данного фактора в популяциях лимфоцитов через сутки после введения блокаторов TNF ассоциировано с благоприятным ответом у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и вульгарным псориазом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведённого Т.В. Радыгиной диссертационного исследования обладают высокой научной и практической значимостью. Полученные впервые данные о широком спектре иммунологических биомаркеров при трёх иммунозависимых клинически различных заболеваниях имеют фундаментальное значение как для науки, так и для практики. Комплексный анализ иммунологических параметров у пациентов с ВЗК, вульгарным псориазом и рассеянным склерозом позволил автору выявить общие иммунологические нарушения, что обосновывает унифицированные подходы к оценке эффективности терапии ГИБП. Для эффективного контроля за активностью воспаления и прогнозирования ответа на ГИБП в педиатрической практике обоснована необходимость рутинного определения индекса Th17/Treg, уровня митохондриальных дегидрогеназ в лимфоцитах, уровня аргиназы-1 в MDSC, а также определение содержания Treg- и Th17-лимфоцитов, экспрессирующих эктонуклеотидазы CD39/CD73 и активность ядерного фактора κB в NK-клетках в качестве дополнительных маркеров активности патологического процесса.

Особо хотелось бы отметить, что автором доказана предиктивная ценность проактивного (оценка концентрации непосредственно перед плановым введением очередной дозы) и реактивного (определение уровня препарата в период обострения воспалительного процесса) терапевтического мониторинга остаточной концентрации блокаторов TNF (инфликсимаба и адалимумаба). Полученные Т.В. Радыгиной данные свидетельствуют о том, что интеграция обоих методов лабораторного контроля в клиническую практику обеспечивает достоверное увеличение терапевтической эффективности. У детей с ВЗК независимо от формы заболевания (болезнь Крона, язвенный колит) обоснована необходимость дифференцированного подхода к терапевтическому лекарственному мониторингу: показано, что достижение клинической и эндоскопической ремиссии требует более высокой остаточной концентрации адалимумаба у детей с массой тела менее 40 кг, а также установлены пороговые значения концентраций инфликсимаба и адалимумаба, позволяющие оптимизировать лечение и минимизировать риск вторичной потери ответа у детей с ВЗК. Определены ключевые

клинические факторы, влияющие на достижение адекватного терапевтического уровня ГИБП: нозологическая форма (более высокие целевые уровни требуются при болезни Крона), масса тела пациента (необходимость коррекции дозы у детей <40 кг) и комбинированная терапия с азатиоприном.

Совокупность полученных в диссертационной работе результатов формирует основу для персонализированного иммунологического алгоритма обследования детей с иммунозависимыми заболеваниями, ориентированного на решение конкретных клинических задач: стратификацию риска на этапе планирования терапии, динамическое прогнозирование ответа и своевременную коррекцию лечебной тактики у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, псориазом и рассеянным склерозом.

В то же время, автором идентифицированы специфичные для каждой патологии цитокиновые комплексы и определены диагностически значимые пороговые уровни, позволяющие объективно верифицировать степень активности воспалительного процесса. Полученные данные открывают перспективы для разработки дифференцированных тест-систем, обеспечивающих контроль воспалительной активности патологического процесса при изученных патологиях.

Использование показателя выживаемости биологической терапии в качестве интегративного критерия эффективности позволило автору выявить ключевые предикторы длительного ответа на терапию ГИБП у детей. Помимо возраста и фармакотерапевтических факторов, критически значимыми оказались иммунологические маркеры, в том числе, индекс Th17/Treg, активность СДГ в Treg-лимфоцитах, что обосновывает их обязательное включение в алгоритм мониторинга.

Т.В. Радыгиной предложен алгоритм иммунологического обследования, который позволяет решать следующие прикладные клинические задачи в педиатрии: выявление пациентов с высоким риском первичной неэффективности ГИБП ещё до назначения терапии; прогнозирование терапевтического ответа к году лечения; своевременная коррекция тактики лечения, заключающаяся в уменьшении/увеличении дозы ГИБП, смене препаратов, назначении дополнительных иммунодепрессантов, что напрямую способствует улучшению долгосрочных исходов и качества жизни детей с тяжёлыми иммуноопосредованными заболеваниями такими как ВЗК, вульгарный псориаз и рассеянный склероз.

Соответствие диссертации паспорту специальности

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 иммунопатологических 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».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 46 печатных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе: 26 статей в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций (10 статей в международных наукометрических базах данных Scopus); 2 статьи в периодических научных изданиях; патент на изобретение; 17 публикаций в материалах конгрессов и конференций.

Содержание и оформление диссертационной работы

Содержание научно-квалификационной работы изложено логически, последовательно, имеется все необходимые разделы. Диссертационная работа изложена на 552 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 127 таблицами, 183 рисунками. Список цитируемой литературы включает 643 источника, в том числе 89 отечественных, 554 зарубежных.

Во «Введении» последовательно и логично отражена актуальность темы исследования, сформированы цель исследования и задачи, обоснована новизна и практическая значимость работы, подробно описаны методы исследования, положения, выносимые на защиту, отражены данные о внедрении полученных результатов в учебный и клинические процессы,

терапевтического

апробации результатов и личный вклад автора в работу. Материалы исследования доложены и обсуждены на 25 российских и международных конференциях и конгрессах (4 международных и 12 с международным участием).

В первой главе автор приводит подробный анализ данных по теме диссертационного исследования. Излагается чётко и ясно современные проблемы диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, вульгарным псориазом и рассеянным склерозом с акцентом на современных представлениях об иммунопатогенезе данных заболеваний.

Во второй главе «Материалы и методы» приведена развернутая характеристика дизайна исследования, включая клинико-анамнестические данные пациентов с детализацией критериев включения и исключения, что обеспечило формирование репрезентативной выборки для проведения последующего статистического анализа. В данной главе подробно и четко описаны лабораторные методы исследования (проточная цитометрия, цитометрия с визуализацией, сортировка клеток с помощью клеточного сортировщика, мультиплексный анализ, иммунохемилюминесцентный анализ, иммуноферментный анализ) и протоколы пробоподготовки. Статистический анализ полученных данных проведён автором с использованием непараметрических критериев (Вилкоксона, Манна–Уитни, Фишера, χ^2), регрессионного анализа, ROC-анализа, а также выживаемости терапии методом Каплан–Мейера с оценкой различий по критерию Гехана–Вилкоксона.

Третья глава включает результаты собственных исследований автора. Глава хорошо проиллюстрирована таблицами и рисунками, визуализирующие основные закономерности. Представлен широкий спектр анализируемых иммунологических показателей пациентов с ВЗК, ПС и РС и дано сравнение состояний обострения и ремиссии для каждой патологии и между патологиями. В конце каждой части третьей главы кратко представлены полученные результаты, что значительно упрощает чтение работы и обосновывает полученные выводы.

Четвертая глава (разделы 4.1–4.7) содержит обсуждение результатов, полученных автором по всему спектру исследованных показателей у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), псориазом (ПС) и рассеянным склерозом (РС). Анализ проведен в группах, стратифицированных по клиническому состоянию (обострение/ремиссия) и по характеру ответа на генно-инженерную биологическую терапию (ГИБП). В рамках обсуждения рассмотрены следующие параметры: показатели клеточного иммунитета; активность внутриклеточных дегидрогеназ и ферментов пуринергической регуляции; уровни отдельных цитокинов (панель из 25 аналитов) и их комплексов; информативность оценки ядерного фактора транскрипции кВ в субпопуляциях лимфоцитов. Также проведен анализ факторов (анамнестических и иммунологических), влияющих на продолжительность

терапевтического ответа (выживаемость терапии), и подробно описан разработанный автором диагностический алгоритм с вариантами его клинического применения. Сопоставление полученных данных с результатами работ других исследователей подтверждает обоснованность сделанных заключений. В заключении автором выполнено обобщение совокупности ключевых результатов исследования. Помимо этого, обозначены перспективные направления дальнейших исследований, которые в будущем могут быть интегрированы в разработанный автором алгоритм.

На основании полученных результатов сформированы корректные и четкие выводы, соответствующие поставленным задачам. Предложенные автором практические рекомендации аргументированы и имеют научно-практическое значение.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и резюмирует выводы диссертационной работы Радыгиной Т.В.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

При общей положительной оценке и отсутствия замечаний по диссертационному исследованию в рамках научной дискуссии целесообразно обсудить следующие аспекты, вызвавшие интерес в ходе ознакомления с материалами диссертации и требующие дополнительного разъяснения:

1. Выбор исследований для проведении работы выглядит очень удачным и хорошо обоснованным. Поскольку автор работы решает крупную научную задачу, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание звания доктора медицинских наук, хотелось бы обратить внимание, что в процессе работы прослеживается определённая группа факторов патогенеза, которые складываются в стройную прогностическую сеть, которую я бы предложил обозначить как предиктивно-диагностический паттерн для обоснования и проведения ГИБП и далее применять эту терминологию применительно к найденному автором столь убедительному и доказательному набору исследований.

2. Хотелось бы понять какой минимальный набор исследований автор рекомендовал бы для унификации прогностически-диагностических исследований, наиболее доступных практическому здравоохранению для обоснования применения тех или иных биологических препаратов и тиражирования этого набора для широкой клинической практики.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему: «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы - разработке алгоритма прогнозирования эффективности генно-инженерной биологической терапии у детей на основании критериев полученных после анализа комплекса иммунологических показателей, имеющей существенное значение для иммунологии и педиатрии, что соответствует требованиям, п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановление правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (со всеми дополнениями и изменениями в последующих редакциях) предъявляемым к диссертациям, а ее автор Радыгина Татьяна Вячеславовна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, 125371, Москва, Волоколамское ш., д. 91,

тел: +7 (916) 687-75-12, email: smolkin@alerg.ru

Смолкин Юрий Соломонович _____

(подпись)

Специальность: 14.00.09. Педиатрия

Согласен на обработку персональных данных.

31 августа 2026 г.

Подпись д.м.н, доцента Смолкина Ю.С. заверяю:

Ученый секретарь Академии постдипломного образования

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

к.м.н., доцент Курзанцева Ольга Олеговна _____

(подпись)

31 августа 2026 г.

Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 125371, Москва, Волоколамское ш., д. 91; +7 (495) 491-90-20; email: info@medprofedu.ru; сайт: https://www.medprofedu.ru