

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России, д. м. н., профессор



А. П. Фисенко

«25» 05. 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного автономного учреждения
Министерства здравоохранения Российской Федерации
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья
детей»**

Диссертация «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии.

Радыгина Татьяна Вячеславовна, 1973 года рождения, гражданство России, окончила Российский государственный медицинский университет в 1996 году по специальности «Биохимия».

В 1996 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения в аспирантуру по специальности «Аллергология иммунология» в Российский государственный медицинский университет. Отчислена из очной бюджетной аспирантуры 01.09.1999 г. по специальности «Аллергология

иммунология» в связи с окончанием срока обучения. Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов А-280 31.05.1999 г. выдано в Российском государственном медицинском университете.

В 1999 году в диссертационном совете, созданном при Российском государственном медицинском университете, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Цитокиноterapia: роль естественного комплекса цитокинов в постожоговой регенерации роговицы» по специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология.

С 2017 года работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава Российской Федерации по настоящее время.

Научные консультанты:

Фисенко Андрей Петрович – д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Федерального государственного автономного учреждения Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей».

Петричук Светлана Валентиновна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии Федерального государственного автономного учреждения Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей».

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте», представленного на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.21. Педиатрия принято следующее заключение:

•Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при

иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте», представляемая на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.21. Педиатрия, является законченной, самостоятельной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне.

Диссертантом был четко составлен план и поставлены задачи по подбору материалов исследования, проведению дальнейшего анализа. Проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников с выделением направлений по задачам исследования. При изложении материала диссертант высказал различные предположения, объясняющие полученные результаты, которые при завершении работы легли в основу научной новизны и практической значимости. По итогам обсуждения и на основании заключений рецензентов: д.м.н., профессора, начальника центра воспалительных заболеваний кишечника у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России Потапова А.С. и д.м.н., главного научного сотрудника, заведующего Лабораторным отделом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России Семикиной Е.Л. (протокол совместного заседания Проблемной комиссии по Педиатрии с сотрудниками Лабораторного отдела №76 от 17.06.2024 г.) установлено, что диссертационная работа Радыгиной Т.В. на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» представляет собой законченный труд, в котором содержится решение научной проблемы, актуальной для медицины, и может быть представлена в Диссертационный совет для защиты по специальностям 3.2.7. Иммунология и 3.1.21. Педиатрия.

• Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертация Радыгиной Т.В. является научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальной научной проблеме – выявлению прогностических критериев эффективности генно-инженерных препаратов, применяемых у детей с иммунозависимыми заболеваниями (ИЗЗ), включающими аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания.

Актуальность настоящего исследования определяется возрастающей распространённостью и тенденцией к тяжёлому течению иммуноопосредованных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз (ПС) и рассеянный склероз (РС), в педиатрической популяции как в глобальном, так и в национальном масштабах. Согласно современным данным, аутоиммунная патология диагностируется у каждого десятого взрослого индивидуума [Conrad N et al., 2023]. Дебют в детском возрасте характерен для 30–50% случаев псориаза, 15–20% случаев ВЗК и 4–5% случаев РС [Яблокова Е. А. и соавт., 2016; Жукова О.В. и соавт., 2018; Бойнова, И.В. и соавт., 2022]. Патогенез указанных нозологий рассматривается как многофакторный процесс, обусловленный комбинированным влиянием генетической предрасположенности, факторов внешней среды, особенностей микробиома и дисфункции иммунной системы [Dudley M. et al., 2016; Cree B et al., 2016; Vu J. et al., 2018; Князев О.В. и соавт., 2020; Buhas M. et al., 2022].

Ключевым звеном иммунопатогенеза ИЗЗ является дисбаланс между эффекторными (в частности, Th17-лимфоцитами) и регуляторными популяциями клеток, включая Т-регуляторные лимфоциты (Treg) и миелоидные клетки-супрессоры (MDSCs) [Козлов В.А. и соавт., 2017; Lee G., 2018]. Существенная роль также отводится клеткам иммунной памяти, которые в физиологических условиях обеспечивают гомеостаз за счёт быстрого вторичного иммунного ответа, а при патологии - способствуют персистенции хронического воспаления [Raphael, I. et al., 2020]. Показано, что увеличение пула циркулирующих Т-клеток памяти у пациентов детского возраста с ВЗК коррелирует с активностью заболевания [Parra A. et al., 2023].

Важным регуляторным механизмом является пуринергическая система, ключевыми ферментами которой выступают экто-нуклеотид трифосфат дифосфогидролаза 1 (CD39) и экто-5'-нуклеотидаза (CD73) [Головкин А.С., 2018; Rai R, 2022]. Посредством последовательного дефосфорилирования внеклеточного АТФ эктонуклеотидазы модулируют баланс между провоспалительным АТФ и противовоспалительным аденозином в очаге воспаления [Faas M., 2017; Di Virgilio F., 2020]. Определение количества Treg и

Th17-лимфоцитов, экспрессирующих CD39 и CD73, приобретает значимую диагностическую и прогностическую ценность при мониторинге терапии иммунозависимых заболеваний [Di Virgilio et al., 2020; Zeng J. et al., 2020; Купцова Д.Г. и соавт., 2022].

Метаболизм лимфоцитов тесно интегрирован с их функциональной активностью и варьирует на разных этапах иммунного ответа [Tomaszewicz M. et al., 2023]. Дифференцировка Т-клеток сопряжена с формированием уникальных метаболических фенотипов: для эффекторных популяций (Th1, Th2, Th17) характерна активация гликолиза и глутаминолиза, в то время как регуляторные Т-лимфоциты (Treg) преимущественно используют окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование [Cluxton D et al., 2019; Antony I.R. et al., 2023].

В клинической практике при среднетяжёлых и тяжёлых формах ВЗК, ПС и РС широко применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), действие которых направлено на ингибирование пролиферации и миграции эффекторных Т-клеток, блокаду провоспалительных цитокинов (TNF, IL-17, IL-12, IL-23), интегринов и других мишеней. Однако у значительной доли пациентов развивается резистентность к биологической терапии [Yiu Z.Z.N. et al., 2020; Marsal J. et al., 2022]. Например, при ВЗК первичное или вторичное отсутствие ответа наблюдается у 30–50% пациентов, что может быть связано с активацией альтернативных, не зависящих от TNF, механизмов патогенеза [Marsal J. et al., 2022]. К дополнительным факторам резистентности относятся формирование антилекарственных антител и снижение сывороточной концентрации препарата на фоне высокой воспалительной активности [Круглова Л. С. и соавт., 2018; Privitera G. et al., 2021; Syversen S. et al., 2021; Elberdín, L. et al., 2022].

Применение ГИБП сопряжено со значительными финансовыми затратами. Ежегодный объём государственного финансирования терапии ВЗК в России оценивается в 73 млрд рублей [Веселов А. В. и соавт., 2020], псориаза – в 90,48 млрд рублей [Разнатовский К.И. и соавт., 2021], в то время как стоимость лечения одного пациента с рассеянным склерозом достигает примерно 1,2 млн

рублей в год [Круглый стол, Совет Федерации России, 2025]. Таким образом, углублённое изучение патогенетических механизмов развития ИЗЗ, разработка методов раннего выявления резистентности к ГИБП и прогнозирования риска потери ответа на терапию являются необходимыми условиями для своевременной коррекции лечения и оптимизации связанных с ним экономических расходов.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении анализа современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, формулировании цели и задач работы, в выборе методологии и способов реализации поставленных задач. Автором лично выполнен сбор и обработка клинико-лабораторных данных пациентов; проведено иммунофенотипирование клеток периферической крови с оценкой содержания основных и малых популяций CD4⁺ Т-лимфоцитов, Т-клеток памяти, миелоидных клеток-супрессоров с определением в них активности аригиназы-1; определено содержание клеток (Th17, Treg, Thact) с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73, оценена активность митохондриальных дегидрогеназ (сукцинатдегидрогеназы, глицерофосфатдегидрогеназы) в популяциях лимфоцитов; измерена концентрация остаточного уровня инфликсимаба и адалимумаба, антител к ним в сыворотке крови пациентов; определена концентрация 25 циркулирующих цитокинов мультиплексным методом; оценено содержание клеток с транслокацией ядерного фактора NF-κB в популяциях лимфоцитов периферической крови с помощью проточной цитометрии с визуализацией (технология Amnis ImageStreamX); получены и проанализированы кривые выживаемости ГИБП у пациентов с ИЗЗ в зависимости от клинических и иммунологических показателей; проведена статистическая обработка полученных результатов, дано их описание и анализ. На основании выявленных информативных прогностических критериев, проверенных на дополнительных выборках пациентов, соискателем разработан алгоритм иммунологического обследования для детей с воспалительными

заболеваниями кишечника, псориазом, рассеянным склерозом. Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов исследования обусловлена репрезентативными выборками пациентов, применением стандартизированных лабораторных методов, включая авторские протоколы, использованием сертифицированного оборудования и корректным применением методов статистического анализа, что в совокупности обеспечило высокую статистическую значимость полученных данных и выводов.

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые у детей с разными формами патологий (ВЗК, ПС и РС) проведено сравнение динамики широкого спектра иммунологических показателей до и на фоне лечения ГИБП: основных (Т-, В-, НК-лимфоцитов) и малых популяций CD4⁺ Т-лимфоцитов (Th17, Treg, Thact), популяций Т-клеток памяти (эффекторных, центральных, терминально-дифференцированных), популяций миелоидных клеток-супрессоров (гранулоцитарной, моноцитарной). Выявлены информативные показатели эффективности ГИБП, включающие: соотношение Th17-лимфоцитов к Treg, относительное содержание популяций MDSCs, абсолютное содержание комплекса регуляторных клеток (MDSCs, Treg), содержание наивных Т-клеток, популяций Т-клеток памяти.

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 эктонуклеотидазы CD39, уровня аргиназы-1 в MDSCs и активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в Treg для оценки активности заболевания. Определены пороговые значения активности СДГ в Treg и относительного содержания CD39Treg, позволяющие прогнозировать эффективность на разных этапах лечения ГИБП.

Впервые в эксперименте на выделенных Treg установлено, что увеличение содержания Treg с экспрессией CD39 при обострении заболевания

у пациентов с ВЗК является компенсаторной реакцией на снижение АТФ-азной активности фермента CD39.

Впервые обнаружено, что обострение ВЗК, ПС и РС ассоциировано со специфическими изменениями метаболического профиля лимфоцитов периферической крови, выражающимися в снижении содержания белков I-III комплексов дыхательной цепи митохондрий и одновременном увеличении ферментов глюкозо-6-фосфат изомеразы, транскетолазы, а также фактора транскрипции NIF1- α , усиливающих процессы гликолиза.

Впервые в результате сравнительного анализа детализированы различия в концентрации циркулирующих цитокинов и цитокиновых комплексов, ассоциированных с клетками-продуцентами, с их функциями в зависимости от формы патологии, стадии заболевания, эффективности ГИБП. Подтверждена значимость Th1-клеток, M1 макрофагов, Th17- и Th2-клеток в иммунопатогенезе ВЗК, ПС и РС на основании увеличения концентрации комплекса, ассоциированного с M1 макрофагами (IL-1, IL-6, TNF- α) и с Т-хелперами 1 типа (IFN- γ , IL-12p70, TNF- β , IL-2), а также комплексов, ассоциированных с Th17-лимфоцитами (IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL17-F, IL-21, IL-22, IL-23) и с Th2-клетками (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17E/IL-25, IL-33) в обострении относительно ремиссии заболевания.

Впервые показана зависимость активности ядерного фактора транскрипции κB от формы патологии (при ВЗК выше, чем при ПС и РС), стадии заболевания (в обострении заболевания выше, чем в ремиссии при ВЗК и ПС во всех изученных популяциях лимфоцитов, при РС – в CD8⁺ Т-клетках, НК-клетках, Tc17-лимфоцитах), от популяции клеток (в В-лимфоцитах значимо выше, чем в Т- и НК-клетках). Снижение доли клеток с транслокацией NF- κB через сутки после введения блокаторов TNF в основных и малых популяциях Т-лимфоцитов (Th17, Thact, Tc17) ассоциировано с хорошим ответом на терапию, а использование полученных пороговых значений содержания НК-клеток с транслокацией позволяет объективно мониторировать активность воспалительного процесса у пациентов.

Впервые доказана необходимость более высокого остаточного уровня

адалимумаба (ADA) для достижения клинической и эндоскопической ремиссии у детей с ВЗК с массой тела меньше 40 кг по сравнению с пациентами с массой тела больше 40 кг. Установлена значимость как проактивного, так реактивного терапевтического мониторинга остаточного уровня блокаторов TNF для повышения эффективности лечения детей с ВЗК. Определены пороговые значения остаточных уровней блокаторов TNF, выше которых можно прогнозировать: клиническую ремиссию у пациентов на терапии инфликсимабом, клиническую и эндоскопическую ремиссию на терапии ADA.

Впервые у детей с ВЗК, ПС и РС проведён комплексный анализ выживаемости биологической терапии, выявивший её зависимость от ряда клинических характеристик (возраста пациентов, формы патологии, препарата, предшествующей ГИБП, использования дополнительных иммунодепрессантов) и иммунологических показателей (индекса Th17/Treg, активности СДГ в Treg).

На основании совокупности полученных данных впервые разработан алгоритм иммунологического обследования для оценки и прогноза эффективности биологической терапии при ВЗК, ПС и РС, включающий ключевые информативные показатели: индекс Th17/Treg, активность СДГ в Treg, содержания CD39Treg, уровень транслокации NF-κB в НК-клетках, относительное содержание Т-клеток памяти, абсолютное содержание регуляторных клеток (MDSCs и Treg), остаточного уровня IFX/ADA (при ВЗК).

• Практическая значимость проведенных исследований

Практическая значимость проведенного исследования заключается в получении информативных прогностических критериев, с помощью которых можно оценивать эффективность генно-инженерных препаратов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, псориазом и рассеянным склерозом на разных этапах терапии с последующей оптимизацией лечения.

• **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы соискателя ученой степени заключается в расширении фундаментальных знаний о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), вульгарного псориаза и рассеянного склероза, детализируя роль и клиническое значение различных популяций клеток врождённого и адаптивного иммунитета.

Полученные данные служат методологическим обоснованием для внедрения в клиническую практику новых лабораторных критериев оценки активности воспалительного процесса. В частности, доказана целесообразность определения соотношения Th17-лимфоцитов к регуляторным Т-клеткам, активности митохондриальных дегидрогеназ в лимфоцитах, уровня аргиназы-1 в миелоидных супрессорных клетках (MDSCs), а также количественной оценки Treg и Th17 лимфоцитов, экспрессирующих эктонуклеотидазы CD39 и CD73, для объективного мониторинга активности воспаления и прогнозирования ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Проведенный анализ позволил выявить информативные цитокиновые комплексы, зависящие от формы патологии и отражающие активность патологического процесса. Результаты исследования могут быть использованы в дальнейшем для разработки тест-систем, специфичных для конкретной патологии.

Проведенное исследование убедительно доказывает необходимость обязательного терапевтического лекарственного мониторинга остаточного уровня блокаторов TNF у детей с болезнью Крона и язвенным колитом. Установлены клинически значимые пороговые значения концентраций препаратов для оптимизации лечения. Кроме того, выявлены ключевые факторы, влияющие на достижение адекватного терапевтического уровня: форма патологии (более высокие целевые уровни при болезни Крона по сравнению с язвенным колитом), масса тела пациента (необходимость коррекции дозы у детей массой менее 40 кг) и комбинированная терапия с иммунодепрессантами (азатиоприном).

Проведённый анализ детализировал показатели, влияющие на выживаемость биологической терапии при разных нозологиях. Установлена зависимость долгосрочной эффективности от возраста пациента (при ВЗК и псориазе), выбора конкретного ГИБП и предшествующей терапии (при ВЗК), применения сопутствующих иммунодепрессантов (при ВЗК и псориазе), а также от иммунологических маркеров (индекс Th17/Treg, активность СДГ в Treg при ВЗК, ПС и РС).

Соискателем разработан алгоритм иммунологического обследования пациентов с ВЗК, ПС и РС, который позволяет выявлять пациентов с риском неэффективности ГИБП и прогнозировать эффект биологической терапии до начала и на фоне лечения.

В целом, результаты исследования вносят значимый вклад в понимание закономерностей ответа иммунной системы на биологическую терапию при тяжёлых хронических иммунозависимых заболеваниях у детей, обеспечивая переход к более персонализированному лечению, сопряженному с большей эффективностью.

• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные результаты и выводы работы внедрены: в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделений ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России: гастроэнтерологического отделения Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей, отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии, отделения психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии; гастроэнтерологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; в отделение ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань); в педиатрическое отделение ГБУ РО «Областной детской клинической больницы» (г. Ростов-на-Дону).

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном совете по этике ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова.** Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» (исследование проводит Радыгина Татьяна Вячеславовна). Выписка из протокола №9 заседания Локального Совета по Этике от 10.07.2020 г.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Направление диссертационного исследования соответствует 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» паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки); соответствует п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации 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» паспорта научной специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 46 печатных работ. 26 оригинальных статей, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России (8 из них, индексируемых в международной базе Scopus, и 2 — в Scopus и Web of Science), 1 патент на изобретение, 2 статьи в периодических научных изданиях, 17 опубликованных материалов конференций (тезисы).

Оригинальные научные статьи в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, Springer, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Петричук С. В. Показатели популяционного состава лимфоцитов как предикторы эффективности терапии ингибитором TNF α у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / С.В. Петричук, Л.В. Мирошкина, Е.Л. Семикина, А.П. Топтыгина, А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова, **Т.В. Радыгина** // Медицинская иммунология. — 2018. — Т. 20. — №. 5. — С. 721-730. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-721-730>. (Категория K1, Scopus, RSCI)

2) **Радыгина Т.В.** Эффективность инфликсимаба у детей с ВЗК в зависимости от уровня циркулирующих цитокинов и концентрации препарата / **Т.В. Радыгина**, А.С. Илларионов, Д.Г. Герасимова, А.О. Анушенко [и др.]. // Российский иммунологический журнал. - 2019. — Т. — №. 13. — С. 1531-1533. <https://doi.org/10.31857/S102872210007080-3>. (Категория K2, RSCI)

3) Купцова Д.Г. Показатели клеточного иммунитета и клетки-супрессоры миелоидного происхождения у детей с псориазом/ Д.Г. Купцова, **Т.В. Радыгина**, Н.Н. Мурашкин [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2020. — №3. — С.55-65. <https://doi.org/10.14427/jipai.2020.3.55>. (Категория K1, RSCI)

4) Илларионов А.С. Терапевтический лекарственный мониторинг адалимумаба при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / А.С.

Илларионов, **Т.В. Радыгина**, А.С. Потапов [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2021. — Т. 19. — №. 3. — С. 14-25. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-14-25>. (Категория K1, Scopus)

5) Илларионов А.С. Значение мониторинга уровня инфликсимаба и антител к нему в сыворотке крови для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей / А.С. Илларионов, А.С. Потапов, С.В. Петричук, А.П. Фисенко, **Т.В. Радыгина** [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2021. — Т. 16. — №.2. — С. 14-21. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-2-14-21>. (Категория K1, Scopus)

6) Петричук С.В. Оценка эффективности анти-TNF терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями по активности NF-κB в популяциях лимфоцитов / С.В. Петричук, **Т.В. Радыгина**, Д.Г. Купцова [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2022. — Т. 4. — №. 25. — С. 491-498. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1191-EOA>. (Категория K2, RSCI)

7) Купцова Д.Г. Оценка количества субпопуляций CD4+ клеток с экспрессией эктонуклеотидаз CD39 и CD73 у детей с псориазом / Д.Г. Купцова, **Т.В. Радыгина**, С.В. Петричук [и др.] // Медицинская иммунология. — 2022. — №. 3. — Т. 24. — С. 587-596. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AOC-2487>. (Категория K1, Scopus, RSCI)

8) Купцова Д. Г. Активность ядерного фактора транскрипции κB в популяциях лимфоцитов у детей с псориазом / Д.Г. Купцова, С.В. Петричук, Н.Н. Мурашкин, О.В. Курбатова, **Т.В. Радыгина** [и др.]. // Вестник РГМУ. 2022. №2. С. 30-38. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.012>. (Категория K3, Scopus, Web of Science)

9) **Радыгина Т.В.** Экспрессия эктонуклеотидаз CD39 и CD73 в популяциях CD4+ лимфоцитов у условно здоровых детей / **Т.В. Радыгина**, Д.Г. Купцова, С.В. Петричук [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2022. — Т. 3. — №. 25. — С. 283-290. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1155-EOC>. (Категория K2, RSCI)

10) **Радыгина Т.В.** Использование лекарственного мониторинга инфликсимаба и адалимумаба для оптимизации терапии воспалительных

заболеваний кишечника у детей / **Т.В. Радыгина**, А.С. Илларионов, С.В. Петричук [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2022. — Т. 25. — №. 5. — С. 313-320. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-313-320>. (Категория K1, RSCI)

11) Купцова Д.Г. Содержание субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ клеток памяти и уровень циркулирующих цитокинов при псориазе у детей/ Д.Г. Купцова, С.В. Петричук, Н.Н. Мурашкин, **Т.В. Радыгина** [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. — 2022. — №3. — Т.19. — С. 163-172. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-3-163-172>. (Категория K2)

12) **Радыгина Т.В.** Содержание CD4⁺-клеток с экспрессией эктонуклеотидаз CD39/CD73 у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / **Т.В. Радыгина**, С.В. Петричук, Д.Г. Купцова [и др.] // Вестник РГМУ. — 2022. — №. 4. — С. 19-26. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2022.039>. (Категория K3, Scopus, Web of Science)

13) **Радыгина Т.В.** Уровни циркулирующих цитокинов у детей с рассеянным склерозом при разной эффективности интерфероновой терапии / **Т.В. Радыгина**, С.В. Петричук, О.В. Курбатова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2023. — №. 4. — С. 31-39. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-31-39>. (Категория K2)

14) **Радыгина Т.В.** Определение ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования в лимфоцитах у пациентов с иммунозависимыми заболеваниями / **Т.В. Радыгина**, С.В. Петричук, О.В. Курбатова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2023. — №. 2. — С. 54-56. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-54-56>. (Категория K2)

15) **Радыгина Т.В.** Изменения цитокиновых комплексов у детей с аутоиммунными заболеваниями при разной эффективности их биологической терапии / **Т.В. Радыгина**, А.П. Фисенко, С.В. Петричук [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2023. — Т. 26. — №. 6. — С. 390-398. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-6-390-398>. (Категория K1, RSCI)

16) **Радыгина Т.В.** Содержание миелоидных клеток-супрессоров при аутоиммунных заболеваниях у детей / **Т.В. Радыгина**, Д.Г. Купцова, С.В. Петричук [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2023. — Т. 3. — №. 26. — С. 381-388. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-10044-COM>. (Категория K2, RSCI)

17) **Радыгина Т.В.** Оценка функциональной активности эктонуклеотидазы CD39⁺ в регуляторных Т-клетках у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / **Т.В. Радыгина**, Е.Г. Сорокина, С.В. Петричук [и др.] // Медицинская иммунология. — 2023. — Т. 2. — №. 25. — С. 415-422. <https://doi.org/10.15789/10.15789/1563-0625-EOT-2616>. (Категория K1, Scopus, RSCI)

18) Петричук С.В. Метаболизм популяций лимфоцитов у здоровых детей и пациентов с иммунозависимыми заболеваниями / С.В. Петричук, О.В. Курбатова, Д.Г. Купцова, **Т.В. Радыгина** [и др.]. // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2023. — №. 2. — С. 50-53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-50-53>. (Категория K2)

19) Курбатова О.В. Координация сигнального пути NF-κB и метаболизма лимфоцитов у детей с аутоиммунными заболеваниями / О.В. Курбатова, **Т.В. Радыгина**, Д.Г. Купцова [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2023. - Т4. — №. 26. — С. 491-500. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-13800-COT>. (Категория K2, RSCI)

20) Купцова Д.Г. Роль клеток-супрессоров миелоидного происхождения в прогнозе эффективности генно-инженерных биологических препаратов у детей с псориазом / Д.Г. Купцова, **Т.В. Радыгина**, Е.В. Фрейдлин [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2023. — №3. — Т. 26. — С. 329-336. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-9633-ROM>. (Категория K2, RSCI)

21) Купцова Д.Г. Содержание субпопуляций CD4⁺Т-клеток в прогнозе эффективности биологической терапии псориаза у детей/ Д.Г. Купцова, **Т.В. Радыгина**, О.В. Курбатова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2023. — Т. 5. — № 25. — С. 1071-1078. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COC-2704>. (Категория K1, Scopus, RSCI)

22) **Радыгина Т.В.** Особенности показателей клеточного иммунитета в зависимости от активности очагов демиелинизации у детей с рассеянным склерозом / **Т.В. Радыгина**, Д.Г. Купцова, О.В. Курбатова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2023. — Т. 25. — № 5. — С. 1019-1026. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOP-2777>. (Категория K1, Scopus, RSCI)

23) **Радыгина Т.В.** Метаболизм лимфоцитов и уровень циркулирующих цитокинов у детей с аутоиммунными заболеваниями / **Т.В. Радыгина**, О.В. Курбатова, Д.Г. Купцова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2024. — Т. 5. — №. 26. — С. 1017-1024. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LMA-16773>. (Категория K1, Scopus, RSCI)

24) **Радыгина Т.В.** Выживаемость биологической терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями / **Т.В. Радыгина**, С.В. Петричук, А.П. Фисенко [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2024. — Т. 27. — №. 5. — С. 322-330. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-5-322-330>. (Категория K1, RSCI)

25) **Радыгина Т.В.** Содержание Т-клеток памяти у детей с иммунозависимыми заболеваниями при разной эффективности биологической терапии / **Т.В. Радыгина**, С.В. Петричук, Д.Г. Купцова [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2025. — Т. 1. — №. 28. — С. 23-32. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-1-23-32>. (Категория K1, RSCI)

26) **Радыгина Т.В.** Алгоритм иммунологического обследования детей с иммунозависимыми заболеваниями для прогноза эффективности биологической терапии / **Т.В. Радыгина**, С.В. Петричук, А.П. Фисенко [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2025. — Т. 28. — №. 6. — С. 408-419. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-6-408-419>. (Категория K1, RSCI)

Публикации в периодической научной печати

1) Купцова Д.Г. Особенности содержания цитокинов и хемокинов в сыворотке крови у детей с вульгарным псориазом / Д.Г. Купцова, **Т.В. Радыгина**, Н.Н. Мурашкин [и др.] // **Цитокины и воспаление**. — 2023. — №1. — Т. 20. — С. 18-24. <https://doi.org/10.17816/CI2023231-3>

2) Курбатова О.В. Перспективы изучения иммунометаболизма в клинической практике / О.В. Курбатова, Д.Г. Купцова, Р.Ш. Закиров, **Т.В. Радыгина** [и др.] // **Вестник Ташкентской медицинской академии.** - 2023. — Т 3. — №. 1. — С. 98-104.

Патенты

Патент № 2302635, RUS Авторы: Петричук С.В., Измайлова Т.Д., **Радыгина Т.В.** Способ измерения митохондриальной активности лимфоцитов. Заявитель и патентообладатель ГУ Научный центр здоровья детей РАМН. – № 2005141145; заявл. 28.12.2005; опубл. 10.07.2007.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) Герасимова Д.Г. Информативность определения клеток супрессоров миелоидного происхождения для оценки тяжести состояния детей с псориазом / Д.Г. Герасимова, О.В. Курбатова, И.В. Самохина, **Т.В. Радыгина**, Р.Ш. Закиров, С.В. Петричук // Лабораторная служба. Материалы III Российского конгресса лабораторной медицины. Москва – 2017. – Т.6. – №3. – С.56-57.

2) Петричук С.В. Прогноз эффективности биологической терапии при ВЗК у детей на основании определения метаболической активности лимфоцитов / С.В. Петричук, Л.В. Мирошкина, О.В. Курбатова, Р.Ш. Закиров, **Т.В. Радыгина**, И.В. Самохина, Е.Г. Цимбалова // Лабораторная служба. Материалы III Российского конгресса лабораторной медицины. Москва – 2017. – Т6, №3. – С. 60-61.

3) Герасимова Д.Г. Клетки-супрессоры миелоидного происхождения у детей с псориазом / Д.Г. Герасимова, Р.Ш. Закиров, **Т.В. Радыгина**, О.В. Курбатова, И.В. Самохина, Н.Н. Мурашкин, С.В. Петричук // Материалы XVI Всероссийского научного Форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». Медицинская иммунология. Санкт-Петербург – 2017. – Т.19. – №S. – С.155.

4) Gerasimova D. Myeloid-derived suppressor cells in children with severe psoriasis / D. Gerasimova, **T. Radygina**, N. Murashkin, A. Toptygina, S. Petrichuk // Abstract book: 5th European Congress of Immunology. Amsterdam. – 2018. – P.361.

5) Герасимова Д.Г. Иммунометаболизм популяций Т-хелперов у детей с псориазом / Д.Г. Герасимова, **Т.В. Радыгина**, Н.Н. Мурашкин, С.В. Петричук // Лабораторная служба. Материалы Российского конгресса лабораторной медицины. Москва – 2018. – Т.7. – №3(2). – С.152.

6) **Радыгина Т.В.** Иммунологические предикторы неэффективности биологической терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Т.В. Радыгина, А.С. Илларионов, Д.Г. Герасимова, А.О. Анушенко, Ю.А. Комах, А.С. Потапов, С.В. Петричук, А.П. Фисенко // Материалы научно-практических конференций. 5 Российского конгресса лабораторной медицины. Москва – 2019. – С. 28-29.

7) Petrichuk S. The level of nuclear factor kappa B (NF-κB) translocation during infliximab therapy in children with IBD. / S. Petrichuk, **T. Radigina**, D. Gerasimova [et al.] // Journal of Crohns and Colitis. Материалы XIV конгресса Европейской организации по вопросам болезни Крона и колитам (14th Congress of ECCO). Copenhagen – 2019 – Vol. 13. —No. S1. —P. S120-S121.

8) Potapov, A. Laboratory criteria of infliximab therapy inefficiency in children with IBD / A Potapov, **T Radigina**, S Petrichuk [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. Материалы XIV конгресса Европейской организации по вопросам болезни Крона и колитам (14th Congress of ECCO). Copenhagen — 2019 — Vol. 13. —No. S1. — P. S285.

9) Купцова, Д.Г. Особенности клеточного иммунитета при псориазе у детей / Д.Г. Купцова, Н.Н. Мурашкин, **Т.В. Радыгина**, С.В. Петричук // Лабораторная служба. Материалы XXV Всероссийской научно-практической конференции. Москва – 2020 – Т.9. – №1. – С.39-40. <https://doi.org/10.17116/labs202090119>

10) Petrichuk SV. Expression of CD39 ectonucleotidase on regulatory T cells and on T helper 17 cells in children with IBD receiving anti-TNF therapy / S V Petrichuk, **T Radygina**, A Illarionov [et al.] // Journal of Crohns and Colitis. Материалы XV конгресса Европейской организации по вопросам болезни Крона и колитам (15th Congress of ECCO). Vienna — 2020. — Vol. 14. — No. S1. — P. S558-S559.

11) **Radigina T.** NF- κ B as a prognostic marker of response to biologic therapy in children with IBD / T. Radigina, A. Illarionov, D. Kuptsova, A. Potapov, S. Petrichuk, A.P. Fisenko // Journal of Crohns and Colitis. Материалы XV конгресса Европейской организации по вопросам болезни Крона и колитам (15th Congress of ECCO). Vienna — 2020. — Vol. 14. — No. S1. — P. S386-S387.

12) **Радыгина Т.В.** Определение остаточного уровня адалимумаба для оценки эффективности анти-TNF-терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Т.В. Радыгина, Д.Г. Купцова, А.С. Илларионов, А.О. Анушенко, О.В. Курбатова, А.С. Потапов, Е.Л. Семикина, С.В. Петричук, А.П. Фисенко // Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья». Российский педиатрический журнал. Смоленск – 2022. –Т. 25. – № 4. – С. 281.

13) **Radigina T.** A The role of purinergic signaling (CD39/CD73) in children with IBD. / T. Radigina, A Potapov, D. Kuptsova, A. Illarionov , S. Petrichuk // ESPGHAN 54th Annual Meeting Abstracts – Copenhagen – 2022. – Vol. 74 (Supplement 2). – P 582. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003446>

14) **Радыгина Т.В.** Эктонуклеотидазы CD39 и CD73 как предикторы эффективности анти-TNF терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Т.В. Радыгина, Д.Г. Купцова, С.В. Петричук, А.С. Потапов, А.С. Илларионов, Е.Л. Семикина, А.П. Фисенко //Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022). Сборник тезисов. Москва – 2022. – С. 21 -22.

15) Купцова Д.Г. Метаболизм лимфоцитов и активность NF- κ B при псориазе у детей / Д.Г. Купцова, Н.Н. Мурашкин, **Т.В. Радыгина**, О.В. Курбатова, С.В. Петричук // В книге: Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022). Сборник тезисов. Москва – 2022. – С. 21.

16) Петричук С.В. Активность фактора транскрипции NF- κ B и метаболизм лимфоцитов при различных заболеваниях у детей / С.В. Петричук, Д.Г. Купцова, О.В. Курбатова, **Т.В. Радыгина**, Г.Б. Мовсисян, Е.В. Фрейдлин /

В книге: Научные лабораторные технологии для клинической медицины. Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией В. В. Долгова. Москва – 2023. – С. 136-138.

17) Купцова Д.Г. Применение метода проточной цитометрии с визуализацией в оценке эффективности ГИБП у детей с псориазом // Д.Г. Купцова, **Т.В. Радыгина**, О.В. Курбатова, Н.Н. Мурашкин, С.В. Петричук / В книге: Научные лабораторные технологии для клинической медицины. Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией В. В. Долгова. Москва – 2023. – С. 98-99.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) X Всероссийская школа по клинической иммунологии «Иммунология для врачей» (Псковская область, Пушкиногорский район, р.п. Пушкинские Горы, 2019 г.)

2) XIV конгресс Европейской организации по вопросам болезни Крона и колитам (14th Congress of ECCO). (г. Копенгаген, 2019 год)

3) Российская научная конференция «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» (г. Санкт-Петербург, 2019 год)

4) Научно-практический семинар «Визуализирующая проточная цитометрия в клинической практике и научных исследованиях» (г. Москва, 2019 год)

5) 5 Российский конгресс по лабораторной медицине (г. Москва, 2019 год)

6) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Важные вопросы детского здоровья (г. Пенза, 2019 год)

7) 15th Congress of ECCO (г. Вена, 2020 год),

- 8) XXVII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (г. Москва, 2020 год)
- 9) ESPGHAN 54th Annual Meeting (г. Копенгаген, 2022 год)
- 10) Российский диагностический саммит. VIII Российский конгресс лабораторной медицины. (г. Москва, 2022 год)
- 11) Восьмая научно-практическая школа-конференция с трансляцией в интернет. Аллергология и клиническая иммунология (для практикующих аллергологов-иммунологов, инфекционистов, педиатров, терапевтов и гинекологов) (г. Сочи, 2022 год)
- 12) V Всероссийский Съезд АДАИР (г. Москва, 2022 год)
- 13) 19-ая Междисциплинарная конференция с международным участием, посвященная памяти академика А.М. Вейна (г. Москва, 2023 год)
- 14) XXVIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Наукоемкие лабораторные технологии для клинической практики» (г. Москва, 2023 год)
- 15) XVII Всероссийский научный форум с международным участием имени академика В.И. Иоффе (г. Санкт-Петербург, 2023 год)
- 16) IX Российский конгресс лабораторной медицины. Российский диагностический саммит (г. Москва, 2023 год)
- 17) X Всероссийский Конгресс АДАИР (г. Москва, 2023 год)
- 18) «Школа здоровья детей, посвященная Всемирному дню иммунитета» (г. Москва, 2024 год)
- 19) IV Всероссийский научно-практический форум с международным участием «Педиатрия сегодня и завтра» (г. Москва, 2024 год)
- 20) Школа здоровья детей: гастроэнтерология в педиатрии (г. Москва, 2024 год)
- 21) Объединенный иммунологический форум (Псковская область, Пушкиногорский район, р.п. Пушкинские Горы, 2024 год)
- 22) XI Всероссийский конгресс АДАИР (г. Москва, 2024 год)

23) XXX Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция «Национальные традиции клинической лабораторной диагностики» (г. Москва, 2025 год)

24) «Школа здоровья детей»: «Аллергология и иммунология в педиатрии», приуроченная ко Дню защиты детей (г. Москва, 2025 год)

25) VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья» (Москва, 2025)

26) V Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (г. Москва, 2025 год).

27) XII Всероссийский конгресс АДАИР (г. Москва, 2025 год)

Заключение

Диссертационная работа 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 на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, имеющая значение для 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) и 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Диссертационная работа Радыгиной Татьяны Вячеславовны на тему «Прогностические критерии эффективности терапии генно-инженерными препаратами при иммунозависимых заболеваниях в детском возрасте» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (со всеми дополнениями и изменениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук и рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.2.7. Иммунология, 3.1.21. Педиатрия.

Первичная документация Радыгиной Татьяны Вячеславовны проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение принято на совместном заседании Проблемной комиссии по Педиатрии и сотрудников Лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол заседания № 76 от 17.06.2024 г.)

Присутствовало на заседании 19 чел.

Результаты голосования: «за» – 19 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 76 от 17.06.2024 г.

Председательствующий на заседании

Председатель проблемной комиссии по Педиатрии
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России, д.м.н.



С.Г. Макарова

Секретарь проблемной комиссии по Педиатрии
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России, д.м.н.



Т.М. Дворяковская

Подписи С.Г. Макаровой и Т.М. Дворяковской заверяю

Ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России,

д.м.н., профессор РАН



И.В. Винярская