


УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,  
д.м.н., академик РАН

 Свитич О.А.

 10.10.2026 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» на диссертационную работу Никитиной Екатерины Андреевны «Генетические предикторы развития и факторы риска неблагоприятного исхода синдрома Стивенса-Джонсона и Токсического эпидермального некролиза» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология в диссертационный совет ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Никитиной Е. А. посвящена одной из наиболее сложных и недостаточно изученных проблем современной клинической иммунологии и аллергологии— исследованию клинико-лабораторных и генетических механизмов развития и тяжести течения синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН).

Тяжелые кожные нежелательные лекарственные реакции, к которым относятся ССД и ТЭН, характеризуются крайне неблагоприятным течением, сопровождаются распространенным поражением кожи и слизистых оболочек, выраженными системными изменениями и высоким риском летального исхода. Значительная тяжесть состояния пациентов, необходимость проведения интенсивной терапии и высокая вероятность развития стойких осложнений определяют особую клиническую значимость данных заболеваний.

В последние годы существенно возрос интерес к изучению генетических механизмов лекарственной гиперчувствительности. Установлено, что развитие ССД/ТЭН тесно связано с особенностями иммунного ответа, в частности с участием HLA-системы и

активацией цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако большинство имеющихся исследований выполнено в зарубежных популяциях, преимущественно среди пациентов азиатского происхождения, в то время как сведения о генетических факторах риска для европейской и, в частности, российской популяции остаются ограниченными и недостаточно систематизированными.

Дополнительную актуальность исследованию придает необходимость совершенствования подходов к раннему прогнозированию тяжелого течения ССД/ТЭН и предупреждению развития данных состояний. Внедрение методов фармакогенетического тестирования и персонализированного подхода к назначению лекарственных препаратов рассматривается сегодня как одно из наиболее перспективных направлений развития клинической медицины.

Следует отметить, что в Российской Федерации комплексные исследования, посвященные одновременному анализу клинических, лабораторных и генетических характеристик пациентов с ССД/ТЭН, практически отсутствуют. В этой связи работа Никитиной Е. А., направленная на выявление факторов риска развития и неблагоприятного исхода тяжелых лекарственных реакций, а также разработку алгоритма превентивного генетического скрининга, представляет несомненный научный интерес и обладает высокой практической значимостью для клинической иммунологии, аллергологии, дерматовенерологии и клинической фармакологии.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Содержание диссертационной работы, ее научная направленность, поставленные цель и задачи, а также полученные результаты соответствуют научной специальности 3.2.7 – Иммунология. Выполненное исследование отражает положения пункта 5 паспорта специальности, посвященного изучению механизмов развития иммуноопосредованных заболеваний, а также пункта 6, включающего разработку и совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения иммунопатологических состояний.

#### **Новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в комплексном изучении клинико-лабораторных и генетических особенностей синдрома ССД/ТЭН у пациентов российской популяции.

Впервые в Российской Федерации на основе анализа крупной когорты пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН проведена системная оценка факторов, влияющих на развитие заболевания, особенности его течения и риск неблагоприятного исхода.

Автором впервые выполнен многофакторный анализ клинико-лабораторных показателей, ассоциированных с летальностью при ССД/ТЭН, что позволило разработать оригинальную прогностическую модель стратификации риска неблагоприятного исхода у данной категории пациентов.

В работе получены новые данные о роли иммуногенетических факторов в развитии тяжелых лекарственных реакций гиперчувствительности. Выявлены статистически значимые ассоциации между отдельными аллелями HLA I класса и развитием ССД/ТЭН при применении лекарственных препаратов высокого риска, включая противоэпилептические препараты и аллопуринол.

Впервые предложен алгоритм превентивного фармакогенетического скрининга, направленный на предупреждение развития тяжелых лекарственно-индуцированных реакций гиперчувствительности и повышение безопасности фармакотерапии.

Полученные результаты расширяют существующие представления о патогенетических механизмах ССД/ТЭН и создают научную основу для внедрения персонализированного подхода к назначению лекарственных препаратов в клинической практике.

#### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Результаты диссертационной работы имеют существенное значение как для теоретической иммунологии, так и для практического здравоохранения. Научная значимость исследования определяется расширением современных представлений о механизмах развития тяжелых лекарственно-индуцированных реакций гиперчувствительности, а также уточнением роли генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ССД/ТЭН.

Полученные автором данные вносят вклад в развитие современных направлений клинической иммунологии и фармакогенетики, связанных с изучением HLA-ассоциированных реакций и персонализированного подхода к лекарственной терапии.

Практическая ценность работы заключается в возможности использования разработанных прогностических подходов для ранней оценки риска неблагоприятного течения ССД/ТЭН, а также в перспективе внедрения превентивного фармакогенетического скрининга перед назначением лекарственных препаратов высокого риска.

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей аллергологов-иммунологов, дерматовенерологов, клинических фармакологов и специалистов интенсивной терапии, а также применяться в образовательном процессе медицинских вузов и системе последипломной подготовки врачей.

#### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно определены цель и задачи исследования, разработан дизайн диссертационной работы, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме.

Соискатель лично принимал участие в формировании клинической выборки пациентов, сборе и систематизации анамнестических, клинических и лабораторных данных, а также в оценке тяжести течения синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

Автором самостоятельно выполнен анализ причинно-значимой роли лекарственных препаратов с использованием алгоритма ALDEN, проведена оценка прогностических факторов неблагоприятного исхода заболевания, а также осуществлена статистическая обработка и интерпретация полученных результатов.

Соискатель принимал непосредственное участие в проведении молекулярно-генетических исследований, анализе результатов HLA-типирования и выявлении иммуногенетических ассоциаций, связанных с развитием тяжелых лекарственных реакций.

Автором лично сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы, подготовлены научные публикации и материалы для представления результатов исследования на научных конференциях.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Результаты диссертационного исследования целесообразно использовать в практической деятельности врачей аллергологов-иммунологов, дерматовенерологов, клинических фармакологов, терапевтов, реаниматологов и врачей других специальностей, участвующих в диагностике и лечении тяжелых лекарственных реакций гиперчувствительности.

Разработанная прогностическая модель оценки риска неблагоприятного исхода может быть рекомендована для применения в стационарных условиях, в том числе в отделениях интенсивной терапии, с целью ранней стратификации пациентов с синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом по степени риска летального исхода и выбора оптимальной лечебной тактики.

Выявленные клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения ССД/ТЭН рекомендуется учитывать при динамическом наблюдении пациентов и оценке эффективности проводимой терапии.

Полученные данные о значении HLA-ассоциированных генетических факторов могут быть использованы при разработке и внедрении программ фармакогенетического

тестирования перед назначением лекарственных препаратов высокого риска, прежде всего противоэпилептических средств и аллопуринола.

Предложенный алгоритм превентивного генетического скрининга рекомендуется рассматривать в качестве основы для формирования персонализированного подхода к назначению лекарственной терапии и профилактике тяжелых лекарственно-индуцированных реакций гиперчувствительности.

Материалы диссертации могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций, методических пособий и образовательных программ для врачей, а также в учебном процессе медицинских вузов и системе последипломного профессионального образования.

### **Количество печатных работ**

Основные результаты диссертационного исследования в достаточной степени отражены в опубликованных научных работах автора. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, , включая 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и Springer, 4 публикации по теме исследования, 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 1 публикацию в материалах международной научной конференции. Опубликованные работы характеризуются актуальностью рассматриваемой проблематики, высоким научно-методическим уровнем и последовательным отражением основных этапов проведенного исследования. В публикациях представлены результаты изучения клинико-лабораторных предикторов неблагоприятного исхода ССД/ТЭН, данные иммуногенетического анализа, а также вопросы разработки прогностических моделей и алгоритмов фармакогенетического скрининга.

Материалы диссертационной работы неоднократно апробированы на международных и всероссийских научных конгрессах и конференциях, что свидетельствует о научной востребованности и практической значимости полученных результатов.

Содержание публикаций полностью соответствует теме диссертации, отражает основные научные положения, выводы и практические рекомендации исследования.

### **Структура и содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа имеет логичную и последовательную структуру, полностью соответствующую поставленным цели и задачам исследования. Работа построена по традиционной схеме и включает введение, обзор литературы, главы, посвященные материалам и методам исследования, результатам собственных

исследований, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы выполнен на высоком научном уровне, содержит анализ современных отечественных и зарубежных данных, посвященных проблеме синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза, вопросам патогенеза, диагностики, прогнозирования и фармакогенетических аспектов заболевания.

Раздел, посвященный материалам и методам исследования, изложен подробно и позволяет объективно оценить корректность выбранного дизайна исследования, критерии включения пациентов, используемые методы диагностики и статистической обработки данных.

Главы собственных исследований содержат подробное изложение полученных результатов, их анализ и интерпретацию. Представленные данные логично структурированы, хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала и подтверждает основные положения исследования.

Обсуждение результатов выполнено на современном научном уровне с сопоставлением полученных данных с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации являются обоснованными, конкретными и полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

Диссертационная работа представляет собой завершенное самостоятельное научно-квалификационное исследование, содержащее решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для клинической иммунологии, аллергологии и персонализированной медицины.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертационной работы в полной мере отражает содержание проведенного исследования, его научную концепцию, поставленные цели и задачи, а также основные результаты и выводы.

В автореферате последовательно изложены ключевые положения работы, представлены наиболее значимые научные результаты, раскрыта научная новизна и практическая значимость исследования. Основные выводы, сформулированные в

автореферате, полностью соответствуют материалам диссертации и полученным автором данным.

Содержание автореферата позволяет сформировать целостное представление о выполненной работе, уровне ее научной обоснованности и практической направленности.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

К основным достоинствам диссертационной работы следует отнести актуальность выбранной темы, высокий научно-методический уровень исследования и комплексный подход к решению поставленных задач. Работа основана на достаточном объеме клинического материала, что обеспечивает достоверность и статистическую обоснованность полученных результатов.

Несомненным преимуществом исследования является использование современных методов молекулярно-генетической диагностики, включая высокоразрешающее HLA-типирование, а также применение современных методов статистического анализа. Автором проведен комплексный анализ клинико-лабораторных и иммуногенетических факторов, влияющих на развитие и исход синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

Следует отметить практическую направленность работы, связанную с разработкой прогностической модели неблагоприятного исхода и алгоритма превентивного фармакогенетического скрининга, что повышает значимость исследования для практического здравоохранения.

Диссертация имеет логичную структуру, материал изложен последовательно и аргументированно. Полученные результаты хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, облегчающими восприятие представленных данных.

Вместе с тем диссертация содержит отдельные недостатки, не имеющие принципиального характера. В ряде разделов обзор литературы представляется излишне детализированным, что несколько увеличивает объем работы. Отдельные таблицы перегружены цифровым материалом и могли бы быть представлены в более компактной форме. Также имеются единичные стилистические и редакционные неточности, не влияющие на общее положительное впечатление от работы.

Указанные замечания носят дискуссионный и рекомендательный характер и не снижают научной и практической ценности выполненного исследования

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Никитиной Екатерины Андреевны на тему: «Генетические предикторы развития и факторы риска неблагоприятного исхода синдрома Стивенса-Джонсона и Токсического эпидермального некролиза» на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, связанной с выявлением клинико-лабораторных и генетических предикторов развития, тяжести течения и неблагоприятного исхода синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза, а также разработкой алгоритма превентивного фармакогенетического скрининга имеющей существенное значение для специальности 3.2.7 – Иммунология, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Никитина Екатерина Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 3.2.7 – Иммунология

Отзыв обсужден и одобрен на заседании конференции отдела Иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Протокол №4 от 09 июня 2026г.)

Отзыв составил:

Заведующий лабораторией механизмов  
регуляции иммунитета,  
доктор медицинских наук, доцент  
(3.1.23.)

Сорокина Е.В.

Подпись д.м.н., доцента Сорокиной Екатерины Вячеславовны заверяю  
Ученый секретарь ФГБНУ НИИВС  
им. И.И. Мечникова



Васильева А.В.

«10 июня 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова).

Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д.5А,

Тел. +7 (495) 917-49-00, e-mail: mech.inst@mail.ru, сайт: <https://instmech.ru>