

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.002.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
«ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «18» июня 2025 г. №14/2025

О присуждении Мясниковой Татьяна Николаевна, гражданство РФ,
ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Особенности диагностики лекарственной
гиперчувствительности» по специальности «3.2.7. Иммунология» принята к
защите 10.03.2025 г. (протокол заседания №8/2025) диссертационным советом
68.1.002.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного
учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт
иммунологии» ФМБА России), по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе,
д.24; приказ Рособнадзора №206/нк от 14.02.2023 г.

Соискатель Мясникова Татьяна Николаевна, 02.08.1973 года рождения,
диссертацию «Распространенность, особенности клинического течения,
диагностика лекарственной непереносимости» по специальности «14.00.36 –
аллергология и иммунология» защитила 22 декабря 2004 г. в диссертационном
совете Д 208.017.01 на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА
России, диплом кандидата наук серия кт №144491 от 4 марта 2005 г.

Работает в должности старшего научного сотрудника отделения
иммунопатологии, врача аллерголога-иммунолога кабинета лекарственной
аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Диссертация выполнена в отделении иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Латышева Татьяна Васильевна, заведующая отделением иммунопатологии №82 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Официальные оппоненты:

Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Вишнева Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель руководителя по науке Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном Новиком Геннадием Айзиковичем, доктором медицинских наук, профессором, и утвержденным Ивановым Дмитрием Олеговичем, доктором медицинских наук, профессором, ректором ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава

России, указала, что: «Диссертация Татьяны Николаевны Мясниковой «Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области иммунологии: разработан и внедрен персонализированный подход к формированию групп пациентов для диагностики лекарственной гиперчувствительности; определены основные клинические проявления лекарственной гиперчувствительности; выделены основные причинно-значимые лекарственные препараты; оценена диагностическая значимость кожного тестирования для диагностики лекарственной аллергии; уточнен вклад причинно-значимых перекрестных аллергенных детерминант в патогенез лекарственной аллергии на бета-лактамы антибиотики; определены лекарственные препараты, которые в наименьшем проценте вызывают лекарственную гиперчувствительность; показано, что при фиксированной лекарственной эритеме на флуконазол нет перекрестной аллергической реактивности с другими противогрибковыми препаратами группы азолов; разработаны опросник для пациента с отягощенным фармакологическим анамнезом и алгоритмы диагностики лекарственной гиперчувствительности в зависимости от патогенеза реакции.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 в ред. постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690, 26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. №415, 26.10.2023 г. №1786, от 26.01.2023 г. №101, от 25.01. 2024 № 62, от 16.10.2024 №1382), а ее

автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Соискатель имеет 34 опубликованные работы по теме диссертации, в том числе 22 статьи в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций («Российский аллергологический журнал», «Русский медицинский журнал», «Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова», «Фармакокинетика и фармакодинамика», «Медицинский вестник юга России»); 5 монографий; 1 патент; 6 статей в периодической научной печати.

Основные работы:

1. Мясникова Т.Н., Латышева Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В. Фиксированная лекарственная эритема на флуконазол. Медицинский вестник юга России. 2023. Т. 14. № 4. С. 11-16.
2. Мясникова Т.Н., Некрасова Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В., Латышева Т.В. Перекрёстная лекарственная гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам, проявляющаяся в виде крапивницы и/или ангиоотека, анафилаксии. Российский аллергологический журнал. 2024. Т 21. № 2. С. 315-326.
3. Мясникова Т.Н., Смирнов В.В. Роль биотрансформации и химического строения лекарственных средств в диагностике лекарственной аллергии. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2024. №3. С. 20-24.

На автореферат диссертации поступили отзывы из Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, отзыв составлен доктором медицинских наук А.П.Топтыгиной; из Центра клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, отзыв составлен

доктором медицинских наук, профессором А.Б.Прокофьевым; из Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отзыв составлен доктором медицинских наук, профессором Р.Я.Мешковой.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их специализацией в области исследований, представленных в диссертационной работе, и отсутствием совместных работ и договорных обязательств с соискателем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана научная концепция оптимизации диагностики лекарственной гиперчувствительности в зависимости от механизма развития и причинно-значимого лекарственного препарата;
- предложено оригинальное суждение о структуре лекарственной гиперчувствительности в зависимости от патогенеза реакции;
- доказана зависимость типа лекарственной аллергии от фармакологического класса бета-лактамовых антибиотиков;
- введены критерии отбора пациентов для проведения диагностики лекарственной гиперчувствительности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказана эффективность методики тестирования *in vivo* с лекарственными препаратами для диагностики лекарственной аллергии. Эти данные вносят вклад в понимание патогенеза лекарственной аллергии в зависимости от типа реакции и причинно-значимого лекарственного препарата;
- применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные методы клинко-аллергологического обследования пациентов с лекарственной аллергией как немедленного, так и замедленного типов;

- изложены доказательства повышения риска развития анафилаксии на бета-лактамы антибиотики и йодсодержащие рентгеноконтрастные средства с увеличением возраста;
- раскрыты основные причинно-значимые лекарственные препараты, вызывающие лекарственную гиперчувствительность;
- изучена связь развития лекарственной аллергии с конкретной антигенной детерминантой бета-лактамов антибиотиков;
- проведена оптимизация существующих подходов к диагностике лекарственной аллергии разных типов, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации.

Значения полученных результатов для практики подтверждаются тем, что:

- разработан и внедрен опросник для сбора фармакологического анамнеза у пациента с лекарственной гиперчувствительностью (получен 1 патент);
- определены лекарственные препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности в группе нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов для общей анестезии, йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, противогрибковых препаратов;
- созданы алгоритмы обследования пациентов с лекарственной гиперчувствительностью в зависимости от механизма развития реакции;
- представлены методические рекомендации по лекарственной аллергии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- все результаты обследований получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования;
- теория построена на доказанных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;
- идея базируется на обобщении личного и общемирового опыта ведения пациентов исследуемой популяции;

- использовано сравнение полученных данных автора и данных зарубежных исследований по рассматриваемой тематике;
- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;
- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, объем проведенных исследований достаточен для выработки обоснованных заключений.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования, непосредственном участии в получении исходных данных и научных экспериментах, личном участии в апробации результатов исследования, в непосредственном личном участии в постановке тестов *in vivo* для подтверждения или исключения лекарственной аллергии, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по теме выполненных работ.

В ходе защиты диссертации были заданы вопросы, на которые соискатель Мясникова Т.Н. ответила и привела собственную аргументацию.

Вопрос. Вопрос по нестероидным противовоспалительным препаратам: У Вас было две группы пациентов: с аллергической и неаллергической гиперчувствительностью. Какая разница в спектрах препаратов у пациентов?

Ответ. При лекарственной гиперчувствительности, когда не участвуют иммунные механизмы, основными препаратами были метамизол натрия, ацетилсалициловая кислота и производные пропионовой кислоты. При лекарственной аллергии немедленного типа также был основным препаратом метамизол, но на втором месте был мелоксикам. А при лекарственной аллергии замедленного типа опять-таки лидировал метамизол, но второе место занимали уже производные пропионовой кислоты.

Вопрос. Подскажите, может ли один и тот же лекарственный препарат, являющийся аллергеном, при последующих введениях производить другие клинические симптомы?

Ответ. При лекарственной аллергии немедленного типа проявления могут утяжеляться, но если пациент вызывает именно лекарственную аллергию немедленного типа, то этот препарат уже у этого пациента лекарственную аллергию замедленного типа вызвать не может. И при лекарственной аллергии замедленного типа, если на препарат была макулопулезная экзантема, да, в следующий раз она может быть тяжелее, но само это клиническое проявление не может перейти в более тяжелые буллезные дерматозы, такие как токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Вопрос. Скажите, пожалуйста, а были у Вас такие больные, у которых одновременно были реакции гиперчувствительности на несколько групп препаратов, и на какие тогда были?

Ответ. Как раз я забыла упомянуть, что да, были такие пациенты, их было около 20 человек, у которых могла встречаться, например, лекарственная аллергия замедленного типа на аминопенициллины и при этом лекарственная гиперчувствительность немедленного типа на нестероидные препараты. Были пациенты, у которых была лекарственная аллергия замедленного типа на разные группы препаратов. То есть встречается, это исключать нельзя, но это бывает крайне-крайне редко.

Вопрос. Скажите, пожалуйста, а на местные анестетики Вы вообще не видели аллергическую реакцию? Совсем не прозвучала эта группа препаратов, а это, наверное, самое частое направление к нам на диагностику.

Ответ. Действительно, если посмотреть по обращаемости, то больше всего пациентов, которые считают, что они реагируют на местные анестетики. Но в процессе уже сбора анамнеза, подавляющего большинства, мы исключали лекарственные, потому что были неспецифические проявления. И у нас было 39 пациентов, у которых можно было предположить, по данным медицинской документации, по данным рассказа пациента, с очень большой, конечно, натяжкой, но можно было предположить лекарственную аллергию. Так вот, все они были протестированы, и ни у одного пациента мы не подтвердили

лекарственную аллергию на эту группу препаратов, причем мы тестировали с причинно-значимым препаратом, на который была указана реакция.

Вопрос. У меня вопрос по антибиотикам, в частности, по бета-лактамам. Достаточно большая группа, разнообразная. Расскажите, пожалуйста, почему из комплексов цефалоспоринов именно на цефтриаксон у Вас получились такие данные? Чем это можно объяснить?

Ответ. Конечно, строение препарата играет роль, я думаю, в развитии лекарственной аллергии, но если посмотреть по частоте применения препаратов, то, конечно, цефтриаксон стоит сейчас на первом месте. Как я себе представляю, если будет применяться больше цефазолин, чем цефтриаксон, видимо пойдёт больше реакций на цефазолин. Поэтому всё-таки это связано и с частотой применения, безусловно.

Вопрос. Скажите, пожалуйста, вот сейчас довольно много тест-систем *in vitro* определения и лекарственных препаратов тоже позиционируются. Скажите, насколько они применимы, насколько они обладают чувствительностью и специфичностью, и можно ли их рекомендовать для диагностики?

Ответ. Вообще публикации на эту тему и по специфичности, и по чувствительности тестов они очень различны. Вот по нашему опыту, который мы уже имеем за прошедшие годы, мы применяем диагностику *in vitro* только при лекарственной аллергии немедленного типа на бета-лактамы антибиотики. Мы смотрим специфические иммуноглобулины E.

Вопрос. Какой тест-системой?

Ответ. ImmunoCAP, Phadia. Смотрим боковые цепи аминопенициллинов и пенициллин G, пенициллин V, как структуры бета-лактамного кольца. Безусловно, тест не обладает высокой чувствительностью. Но, если на этапе безопасного тестирования *in vitro*, мы уже сможем понимать, какой препарат, нам дальше мы сможем более безопасно работать. Если специфические IgE не выявляются к этим компонентам, то это не значит, что нет аллергии. Но, если мы выявили уже этой тест-системой, то мы дальше можем уже не идти на

провокационное тестирование *in vivo*, когда мы понимаем, на что аллергия. То, что касается базофильного теста, у меня не совсем удачный опыт применения данного теста. Безусловно, наверное, он может иметь место в определенных моментах, но те анализы и результаты, которые видим сейчас мы, мы, как правило, исключаем лекарственную аллергию, потому что у людей ложноположительные результаты.

Вопрос: Лекарственная аллергия может быть вызвана продуктами метаболизма лекарственного препарата в организме. В этой ситуации, насколько использование аппликационных и прик-тестов с нативным лекарством позволяет выявить сенсibilизацию к лекарственным средствам?

Ответ. Безусловно, к сожалению, в результате кожного тестирования мы не можем ответить на вопрос, есть ли у человека лекарственная аллергия на метаболиты данного препарата, что, в общем-то, ограничивает, безусловно, применение данных тестов, но мы видим высокую информативность тестирования для определенных препаратов.

Вопрос. Каким образом учитывалось при использовании аппликационных тестов возможная реакция на лейкопластырь, а не на лекарственные препараты? В отзыве указано, что эти вопросы носят дискуссионный характер и не уменьшает высокий уровень проведенного исследования.

Ответ. Да, действительно, есть пациенты, у которых бывает контактный дерматит на пластырь, если такие пациенты встречаются, то мы вначале делали, безусловно, аппликационный тест с пластырем, чтобы не было контактного дерматита, и, безусловно, у нас всегда идет отрицательный контроль, чтобы избежать ложно-положительных результатов.

Диссертация Мясниковой Татьяны Николаевны «Особенности диагностики лекарственной гиперчувствительности» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное

научное достижение в области иммунологии: представлены важные данные о структуре лекарственной гиперчувствительности, учитывая патогенез реакции и причинно-значимый лекарственный препарат; отработаны концентрации лекарственных препаратов для проведения кожного тестирования, выделены основные лекарственные препараты-триггеры и сформированы группы для проведения половозрастного анализа, определения информативности кожного тестирования для диагностики лекарственной аллергии на данные препараты; установлена диагностическая информативность кожного тестирования *in vivo* для диагностики лекарственной аллергии в зависимости от патогенеза и лекарственного препарата-триггера; доказана значимость перекрестных аллергенных детерминант при развитии лекарственной аллергии на бета-лактамы антибиотики; определены лекарственные препараты с наименьшим риском развития лекарственной гиперчувствительности у пациентов с реакциями на данные группы препаратов; разработаны опросник для сбора фармакологического анамнеза, алгоритмы обследования пациентов в зависимости от механизма развития лекарственной гиперчувствительности.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690, 26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. №415, 26.10.2023 г. №1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 №1382), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

На заседании 18.06.2025 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области иммунологии,

присудить Мясниковой Т.Н. ученую степень доктора медицинских наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за – 17, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор




Н.И. Ильина

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук


И.П.Шиловский

19.06.2025 г.