

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, заместителя директора по лечебной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, доцента кафедры гематологии трансфузиологии и трансплантологии имени профессора Б.В. Афанасьева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» **Бондаренко Сергея Николаевича** на диссертационную работу Коновой Зои Викторовны по теме: «Исследование минимальной остаточной болезни и реконституции натуральных киллерных клеток у больных острыми лейкозами на разных этапах трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 3.1.28 (14.01.21) – Гематология и переливание крови.

Актуальность темы исследования

В настоящее время именно показатели минимальной остаточной болезни (МОБ) используют для окончательной стратификации пациентов на группы риска и принятия решения о модификации терапии на этапах индукции и консолидации. Оценка МОБ на всех этапах терапии пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) помогает выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом. Таким пациентам показано выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) крови в первой ремиссии заболевания. Однако, ряд исследований последних лет показали, что детектируемая МОБ перед трансплантацией также связана с увеличением риска развития рецидива заболевания и ухудшением прогноза у пациентов с ОЛ. Основой контроля над опухолью на посттрансплантационном этапе является развитие реакции «трансплантат против лейкоза», которая, как известно, преимущественно осуществляется Т-лимфоцитами донора, однако, в определенных условиях возможно развитие НК-клеточного иммунного ответа, что потенциально может существенно улучшить результаты алло-ТГСК, в том числе и у пациентов с персистенцией МОБ. Изучение долгосрочных результатов алло-ТГСК в зависимости от наличия МОБ перед и в контрольные сроки после алло-ТГСК, а также поиск путей преодоления потенциально неблагоприятного влияния детектируемой МОБ, безусловно, являются актуальными.

Научная новизна

Впервые было показано, что прогностическую значимость МОБ имеет именно для пациентов, которым алло-ТГСК была выполнена на фоне 1-й ремиссии заболевания.

Впервые были проанализированы особенности реконституции НК-клеточного звена иммунитета в зависимости от варианта Т-клеточной деплеции: *in vivo* (с использованием посттрансплантационного циклофосфида) и *in vitro* (TCR $\alpha\beta$ -деплегия), и были продемонстрированы существенные различия в темпе дифференцировки НК-клеток, что может потенциально влиять на результаты трансплантации от гаплоидентичных доноров.

Ценность для науки и практики

В диссертационной работе были проанализированы не только результаты трансплантации в зависимости от МОБ-статуса, но и проводился поиск терапевтических опций, способных нивелировать прогностическую значимость МОБ. Было показано, что выполнение трансплантации от гаплоидентичного донора может снизить вероятность рецидива у пациентов с детектируемой МОБ. Также было продемонстрировано значимое улучшение общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с ОМЛ при выполнении трансплантации от гаплоидентичного донора, подобранного по системе KIR. Полученные данные дают основание предполагать, что для пациентов с ОМЛ, имеющих высокий риск развития рецидива, в том числе с МОБ-положительным статусом перед алло-ТГСК, наиболее оптимальным является выполнение трансплантации от гаплоидентичного донора, подобранного по системе KIR. При этом по данным автора интенсификация химиотерапевтического воздействия, а именно проведение в качестве предтрансплантационной подготовки кондиционирования в миелоаблативном режиме, не целесообразна.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель и задачи данной работы сформированы в результате изучения достаточного объема научной литературы, носят конкретный характер. В ходе выполнения диссертационной работы использовались современные методы исследований и статистического анализа.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ: из них 2 статьи в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией, 1 статья – в зарубежном издании, а также 17 тезисных сообщений. Положения диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях.

Содержание работы

Диссертация Коновой Зои Викторовны построена по традиционному плану, состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, а также материалам и методам, глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 179 страницах машинописного

текста, включает в себя 30 рисунков и 33 таблицы. В список литературы вошли 209 источников (из них 6 отечественных и 203 иностранных источника литературы).

Во введении убедительно представлена актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, приведены данные о научной новизне и практической значимости диссертационной работы.

Глава обзор литературы представлен на 37 страницах, состоит из 3 подглав и соответствует этапам и разделам диссертационной работы. Первый раздел посвящен минимальной остаточной болезни, как фактору неблагоприятного прогноза на всех этапах терапии у пациентов острыми лейкозами, в том числе представлены данные исследований влияния МОБ на результаты алло-ТГСК. Многие исследователи на настоящий момент рассматривают МОБ, как прогностический фактор развития рецидива заболевания после алло-ТГСК. Во втором разделе подробно освещены терапевтические опции, которые потенциально могут снизить вероятность развития рецидива у пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК. В обзоре литературы также присутствует подраздел, посвященный непосредственно реакции «трансплантат против лейкоза», как основному «противорецидивному» механизму в условиях алло-ТГСК, и факторам, влияющим на эффективность работы данного аллоиммунного процесса. Содержание последнего раздела главы обзора литературы отражает биологию НК-клеток, особенности их реконституции после алло-ТГСК и их непосредственное участие в РТПЛ. Судя по литературному обзору, видно, что автор глубоко изучил и свободно владеет темой.

При изучении главы материалы и методы обращает на себя внимание логичность построения экспериментов и объем проведенных исследований, что свидетельствует о современном методологическом уровне работе и глубоком понимании вопроса исследования. Обработка полученных результатов выполнена с использованием стандартных методов статистического анализа.

В работе приводятся результаты влияния детектируемой МОБ на долгосрочный прогноз пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК. Убедительно доказано, что МОБ-позитивный статус достоверно ассоциирован с крайне высоким риском развития рецидива, несмотря на наличие полной ремиссии перед алло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами. При этом наличие МОБ перед алло-ТГСК не коррелирует с увеличением летальности, не связанной с рецидивом заболевания. Мониторинг МОБ после алло-ТГСК позволяет дополнительно выявить больных с крайне неблагоприятным прогнозом, однако, ключевой точкой все же является выявление МОБ перед трансплантацией. Однако, показано, что выполнение трансплантации от гаплоидентичного донора у пациентов с острыми лейкозами, может способствовать снижению негативного влияния МОБ+

статуса. Возможность гапло-ТГСК нивелировать негативное влияние МОБ для пациентов с ОЛ, может быть обусловлена аллореактивным НК-клеточным ответом, аллореактивность НК-клеток возможна в случае наличия у донора KIR-рецептора, к которому нет лиганда у реципиента и лишь при функциональной реконституции НК-клеточного звена, которая существенно отличается при разных видах гапло-ТГСК, так в диссертационной работе было показано, что в случае выполнения гапло-ТГСК с TCR $\alpha\beta$ -деплецией НК-клетки, гораздо быстрее достигают зрелого иммунофенотипа, в свою очередь, при выполнении гапло-ТГСК с ПТ-ЦФ реконституция НК-клеток происходит в более поздние сроки.

Выводы диссертационной работы соответствуют целям и задачам научного исследования. Обоснованность выводов не вызывает сомнений, так как они обоснованы результатами, полученными в ходе выполнения исследования.

Обоснованность положений диссертации

Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Коновой Зои Викторовны, не вызывает сомнений, так как они представлены на результатах, полученных на достаточном объеме материала с использованием современных клеточных и молекулярных методик. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Оценивали ли вы зависимость между уровнем определяемой МОБ методом проточной цитометрии и частотой и сроками развития рецидива?
2. Проводилась ли корреляция между определением МОБ перед алло-ТГСК методом проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции по влиянию на частоту развития рецидива?

Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы. Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Заключение

Диссертационная работа Коновой Зои Викторовны на тему «Исследование минимальной остаточной болезни и реконституции натуральных киллерных клеток у больных острыми лейкозами на разных этапах трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», выполненная под руководством доктора медицинских наук Паровичниковой Елены и Николаевны и кандидата медицинских наук Гальцевой Ирины Владимировны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является

завершенной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная для гематологии научно-практическая задача: выделена группа пациентов с высоким риском развития рецидива после алло-ТГСК, а также представлены терапевтические опции, способные улучшить прогноз у этой группы больных. Принципиальных замечаний к оформлению, смыслу и выводам диссертационной работы нет. Таким образом, диссертация Коновой Зои Викторовны по своей актуальности, уровню проведенных исследований, научной и практической ценности полученных результатов полностью соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями) в редакции от 11 сентября 2021 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 (14.01.21) – Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 (14.01.21) – гематология и переливание крови), заместитель директора по лечебной работе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

Бондаренко Сергей Николаевич

Подпись д.м.н. Бондаренко С.Н. заверяю

Ученый секретарь Диссертационного Совета 21.02.050.01 при

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

д.м.н., профессор

Марченко Валерий Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: +7 (812) 338 71 04. Email: info@1spbgbmu.ru

Сайт: <http://www.1spbgbmu.ru/>

Дата: 16.11.2021 г.



Подпись руки заверяю: *Бондаренко С.Н.*
Специалист по кадрам
Е.В. Руденко
"16" "11" 2021 г.