



“УТВЕРЖДАЮ”

заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Матвеев В.Б.

2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Поповой Натальи Николаевны «Реконституция субпопуляций Т-клеток памяти у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – Гематология и переливание крови.

#### **Актуальность темы диссертационной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки**

На современном этапе трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является стандартом лечения многих заболеваний системы крови. Со времени первого сообщения об успешной трансплантации костного мозга в 1957 году наблюдается устойчивая тенденция к росту числа пациентов, получающих этот метод лечения. Увеличение частоты выполнения трансплантаций ГСК в последние годы обусловлено расширением доступности этого лечебного метода и улучшением его результатов. Это стало возможным благодаря ряду факторов: применению режимов кондиционирования сниженной интенсивности, что позволило увеличить верхнюю границу возрастного ценза до 75 лет и уменьшить противопоказания к выполнению трансплантации из-за сопутствующих заболеваний; увеличению альтернативных источников ГСК (использование стволовых клетках пуповинной крови или гаплоидентичных доноров); совершенствованию схем профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и иммуносупрессивной терапии. Не менее значимым фактором, влияющим на непосредственные и отдаленные результаты алло-ТГСК, является полноценное восстановление иммунной системы и, в первую очередь, ее Т-клеточного звена. Развитие рецидивов опухолевого заболевания, контроль инфекционных осложнений, развитие иммуноопосредованных реакций – РТПХ, зависит не только от количественного восстановления различных субпопуляций Т-лимфоцитов, но



и от их функционального статуса. При проведении трансплантаций от частично совместимых и гаплоидентичных доноров возникает необходимость длительной иммуносупрессивной терапии. Это приводит к более отсроченному и более длительному периоду, необходимому для восстановления Т-клеточных популяций. В то же время основные посттрансплантационные осложнения, определяющие исход трансплантации, наблюдается на ранних сроках после ее выполнения. В этом свете, несомненную важность представляет понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития посттрансплантационных осложнений, а также механизмов воздействия проводимой иммуносупрессивной терапии. В настоящее время накоплен значительный опыт по эффективности и выбору режимов подготовки к алло-ТГСК, профилактике острой РТПХ, сопроводительной терапии. В то же время, число работ, посвященных изучению различных иммунологических аспектов алло-ТГСК, лежащих в основе развития РТПХ и других посттрансплантационных осложнений, остается недостаточным. В связи с этим, представленная диссертационная работа Поповой Н.Н. по изучению реконституции субпопуляций Т-лимфоцитов памяти у пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК, является актуальной как для клиницистов-гематологов, так и для специалистов смежных специальностей, иммунологов, биологов и др., занимающихся аллогенной трансплантацией.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором диссертационной работы впервые было выполнено систематическое исследование субпопуляционного состава Т-клеток памяти периферической крови и костного мозга у пациентов с острыми лейкозами на ранних сроках после алло-ТГСК. Результаты работы демонстрируют механизмы воздействия основных режимов профилактики острой РТПХ на Т-клеточное звено иммунной системы и механизмы формирования иммунологической толерантности. Показано, что деплеция пула наивных и стволовых Т-клеток памяти является ведущим механизмом профилактики развития острой РТПХ, а использование альтернативных режимов, которые основаны на *in vivo* (посттрансплантационный циклофосфамид) или *ex vivo* Т-клеточной деплеции, являются наиболее эффективными у взрослых больных острыми лейкозами. Определены факторы риска, ассоциированные с развитием острой РТПХ и рецидива острого лейкоза после трансплантации.

#### **Практическая значимость для науки и практики**

Диссертационная работа имеет несомненную научную и практическую значимость.



Результаты исследования демонстрируют преимущества профилактики острой РТПХ с посттрансплантационным циклофосфамидом перед режимом, который базируется на применении антитимоцитарного глобулина, у взрослых больных гемобластозами. Показана сравнимая эффективность и сравнимое воздействие на Т-клеточное звено иммунной системы альтернативных режимов профилактики – режима с посттрансплантационным циклофосфамидом и альфа/бета Т-клеточной деплеции. Не менее значимым является определение порогового значения субпопуляции CD8+ наивных и стволовых Т-клеток памяти в периферической крови пациентов на +30 день, который рассматривается как метод исследования для оценки рисков развития острой РТПХ, что, несомненно, является важным с практической точки зрения. Полученные данные о роли PD-1+ популяций Т-клеток в формировании иммунологической толерантности у пациентов на ранних сроках после гаплоидентичной трансплантации свидетельствует о важности не только количественного восстановления субпопуляционного состава клеточного звена иммунной системы, но и о важности функционального статуса Т-клеток. В частности, автором сформулированы положения о значимости PD-1+ Т-клеток в профилактике развития острой РТПХ, а также опровергнуты данные о роли PD-1-ассоциированного механизма в развитии рецидивов у взрослых больных после алло-ТГСК.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные результаты исследования и сформулированные в диссертационной работе Поповой Натальи Николаевны выводы, научные положения и практические рекомендации могут быть использованы в практической деятельности гематологических стационаров и трансплантационных центров, а также в научно-исследовательской деятельности. В целом стоит отметить новаторский характер работы, у которой есть большие перспективы дальнейшего развития в будущем.

#### **Печатные работы**

По теме диссертации опубликовано 66 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

#### **Структура, содержание и оценка диссертационной работы**

Диссертационная работа построена по стандартному плану, изложена на 165 страницах машинописного текста, включает 46 рисунков и 24 таблицы. Диссертация состоит из разделов «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы»,



«Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», а также списка литературы и приложения. Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Раздел «Введение» содержит актуальность исследования, цель, задачи исследования, научную новизну и практическую значимость работы.

Обзор литературы подробно описывает этапы восстановления иммунной системы у больных после алло-ТГСК, приводит характеристику и особенности субпопуляций Т-клеток памяти. Значимым является описание используемых режимов кондиционирования, препаратов, используемых для профилактики РТПХ и иммуносупрессивной терапии, их преимуществ и недостатков, а также рассмотрение факторов, которые влияют на восстановление иммунной системы после алло-ТГСК.

Раздел «Материалы и методы» описывает группы пациентов, критерии включения, дизайн исследования. Несомненным достоинством является однородность групп сравнения, прозрачный дизайн. Для проведения лабораторной части высококвалифицированно применяется метод проточной цитометрии.

Клинические результаты и результаты по исследованию субпопуляций Т-клеток памяти подробно описаны. Обсуждение результатов приведено в отдельной главе и сопровождается анализом литературных данных.

В заключении обобщены основные положения диссертационной работы. Выводы четко сформулированы и соответствуют исходно поставленным задачам. Практические рекомендации являются актуальными для работы трансплантационных центров.

### **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Работа заслуживает несомненной положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность работы. Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации научных положений и выводов не вызывает сомнений. Существенных замечаний по смыслу проведенного исследования и выбору методических подходов, научной новизне и практической значимости работы нет.

### **Заключение**

Диссертация Поповой Натальи Николаевны на тему «Реконституция субпопуляций Т-клеток памяти у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», является законченной квалификационной работой, имеющей научно-практическое значение для клинической гематологии. Все основные научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны. По

