

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертацию Васильевой Веры Алексеевны на тему «Циркулирующие эндотелиальные клетки и популяция Т-хелперов 17-го типа на ранних сроках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Гематология и переливание крови» (14.01.21).

Актуальность темы диссертационной работы

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в настоящее время занимает все более широкие позиции в рамках терапии онкогематологических и наследственных заболеваний. Несмотря на побочные эффекты алло-ТГСК является единственной опцией с курабельным потенциалом для лечения самой тяжелой категории пациентов с рефрактерными лейкозами и лимфомами. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) представляет собой серьезное осложнение алло-ТГСК, которое определяется повреждением донорскими лимфоцитами нормальных тканей реципиента. Парадоксальным образом те же самые аллореактивные Т-клетки улучшают выживаемость пациентов за счет элиминации резидуальных опухолевых клеток, которые выжили после трансплантации, что получило название реакции «трансплантат против лейкоза». Эффективность алло-ТГСК определяется полнотой реконституции клеточных популяций Трансплантированные донорские гемопоэтические стволовые клетки дают начало нормальному трехростковому гемопоэзу в костном мозге реципиента. При этом восстановление иммунных клеток

принадлежащих к системе врожденного иммунитета наступает относительно быстро, а генерация лимфоцитов происходит несколько медленнее и может определять отсроченное развитие РТПХ. На сегодняшний день хорошо известно, что восстановление лимфоцитарного пула контролируется непосредственно тимусом и периферическими нишами, которые предоставляют свои ресурсы выживания Т-клеток вне костного мозга. В свою очередь повреждение эндотелиального покрытия на различном уровне после цитостатической терапии, предшествующей алло-ТГСК, является ключевым фактором, как в развитии РТПХ, так и восстановлении клеточных популяций.

С данных позиций диссертационная работа, посвященная изучению механизмов взаимодействия между реконституцией Т-клеточных популяций и объемом эндотелиального повреждения, как основных участников патогенеза оРТПХ, является недостаточно изученной и весьма актуальной. Не вызывает сомнений, что идентификация предикторов развития острой РТПХ позволит уже на ранних сроках помочь в выделении той группы больных, которым необходимо проведение превентивной терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель, задачи работы сформированы в результате изучения большого объема литературы. Для их решения использовались современные методы лабораторной диагностики. Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом проведенного обследования 30 пациентов, с использованием достоверных объективных методов исследования, качеством проведенных лабораторных анализов и статистической обработкой полученных результатов. Научные положения диссертации базируются на существующих экспериментально обоснованных данных. Выводы и рекомендации рецензируемой диссертационной работы являются полностью обоснованными и соответствуют основному содержанию работы, обоснованы и носят конкретный характер.

Научная новизна

В рамках проведенного исследования у пациентов с оРТПХ на +10 день было выявлено низкое количество циркулирующих эндотелиальных клеток, увеличение процентного содержания CD34-позитивных предшественников, в то время как прирост доли Т-хелперов 17-го типа и экспрессии молекулы МСАМ на них происходил отсрочено к +30-90 дню, по сравнению с пациентами без оРТПХ.

Ценность для науки и практики

На основе полученных данных: выявление высокой частоты развития оРТПХ у больных, которым алло-ТГСК выполнена от частично-совместимых доноров на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии, с 2014 г. модифицирован протокол иммуносупрессивной терапии. Полученные результаты важны для разработки новых высокоинформативных предикторов развития РТПХ и новых схем иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

Полнота изложения основных результатов диссертации

в научной печати

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, 2 из которых - в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Основные положения диссертации представлены в материалах и докладах научных конференций.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 118 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с существующими требованиями, иллюстрирована 37 рисунками, 10 таблицами. Работа составлена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, характеристики пациентов и методов исследования, глав собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, приложений. Обширный список литературы включает 10 отечественных и 163 зарубежных источников.

Во введении показана актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическое значение проведенного исследования.

В обзоре литературы изложены современные данные об исследуемых в рамках диссертационной работы клеточных популяциях: Т-хелперах 17-го типа и эндотелиальных клетках. Подробно описана иммунофенотипическая характеристика этих клеток. Отдельно автор описывает указанные клеточные популяции при негематологических, онкологических и гематологических заболеваний. Материал изложен логично и последовательно.

Методом исследования послужил иммунофенотипический анализ. Автором описаны иммунофенотипические характеристики исследуемых популяций, с приведением рисунков объяснена технология гейтирования. Обращает на себя внимание и частота исследований: до трансплантации, день 0, +10 день, день восстановления, + 30 день, + 60 день, + 90 день. Для анализа данных применены стандартные методы статистики, так и графический анализ с экспертной визуальной оценкой.

Результаты подробно изложены в главе 3. Заслуживает уважения наличие качественно оформленного и информативного иллюстративного материала в виде рисунков, позволяющих в полной мере оценить данные выполненной работы. Удобным является постоянное сопоставление собственных данных с результатами других исследователей, что показывает автора как хорошо разбирающегося в современной литературе по исследуемой тематике. В диссертационной работе Васильевой В.А. показано, что у пациентов с оРТПХ на +10 день отмечено достоверно низкое количество циркулирующих эндотелиальных клеток, по сравнению с пациентами без острой РТПХ. Достоверные изменения выявлены в день 0 при сравнении миелоаблативных и немиелоаблативных режимов. На +10 день выявлено увеличение количества CD34-позитивных предшественников. Достоверно значимый постепенный прирост доли Т-хелперов 17-го типа и экспрессия молекулы МСАМ на них происходил с +30 к + 90 дню.

На основании, этих данных автор сделал предположение, что циркулирующие эндотелиальные клетки могут быть рассмотрены в качестве предиктора о РТПХ, а популяция Т-хелперов 17-го типа может служить показателем интенсивности оРТПХ.

В заключении работы суммируются полученные данные и обосновываются выводы и практические рекомендации.

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертации

Обоснованность и достоверность выводов и основных положений, представленных в диссертации Васильевой Веры Алексеевны, не вызывает сомнений, принимая во внимание объем выполненных исследований, современную методологическую базу. Автореферат отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по методологическим подходам, научной новизне, практической ценности, обоснованности выводов нет.

Заключение

Диссертационная работа Васильевой Веры Алексеевны на тему «Циркулирующие эндотелиальные клетки и популяция Т-хелперов 17-го типа на ранних сроках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», выполненная под руководством д.м.н., заведующей отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России Паровичниковой Е.Н., является завершенной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для клинической и лабораторной гематологии.

Все основные научные положения, выводы диссертации четко и подробно аргументированы. Работа заслуживает безусловной положительной оценки. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02.08.2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор, Васильева Вера Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры онкологии, гематологии и
лучевой терапии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр 14.01.21-
гематология и переливание крови)

Семочкин С.В.

Подпись д.м.н. Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

д.м.н., доцент



Милушкина О.Ю.

Сведения об учреждении, где работает оппонент:

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1,

Тел. +7(495)434-14-22

e-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: www.rsmu.ru