

Отзыв

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, заместителя генерального директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины Масчана Михаила Александровича 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

Поиск предиктора развития острой реакции «трансплантат против хозяина» является одной из первоочередных задач, стоящих перед гематологами, занимающимися трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В основе патогенеза этого осложнения лежит массивное эпителиальное и эндотелиальное повреждение вследствие предтрансплантационного кондиционирования и аллореактивный иммунный ответ, в котором главную роль играют субпопуляции Т-лимфоцитов. В связи с этим актуальность изучения корреляции между реконституцией клеточного звена иммунной системы и объемом эндотелиального повреждения в зависимости от развития оРТПХ, режима кондиционирования и варианта иммуносупрессивной терапии не вызывает сомнений. Так же в работе была рассмотрена и популяция CD34-позитивных предшественников и их реконституция в зависимости от развития оРТПХ, режима кондиционирования и варианта иммуносупрессивной терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель, задачи работы сформированы в результате изучения большого объема литературы. Выводы, рекомендации, научные положения обоснованы, носят конкретный характер.

Научная новизна

Проведенное диссертационное исследование позволило выявить у больных с оРТПХ в сверхранние сроки после алло-ТГСК (+10 день) более низкое количество циркулирующих эндотелиальных клеток и значимое увеличение количества CD34-позитивных предшественников, в то время как прирост доли Т-хелперов 17-го типа отмечался с +30 к + 90 дню с увеличением интенсивности экспрессии молекулы MSAM на этих клетках. Так же были выявлены различия в реконституции Т-хелперов 17-го типа у больных после алло-ТГСК в зависимости от режима профилактики РТПХ. В связи с полученными достоверными различиями предложены дополнения к протоколу по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Ценность для науки и практики

Выявленная высокая частота развития оРТПХ у больных, которым алло-ТГСК выполнена от частично-совместимых доноров на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии, позволила в 2014 г. модифицировать протокол иммуносупрессивной терапии, в виде дополнительного применения посттрансплантационного циклофосфида.

Полученные результаты будут учтены при разработке протоколов алло-ТГСК.

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 о Т-хелперах 17-го типа и эндотелиальных клетках, клинико-лабораторных (в том числе и иммунофенотипических) характеристиках этих популяций, а также их исследование при негематологических, онкологических, гематологических заболеваниях и при выполнении алло-ТГСК. Логичное и последовательное изложение материала указывает на то, что автор глубоко изучил и владеет темой. Также в обзоре литературы отдельно освещены вопросы взаимодействия Т-хелперов 17-го типа и эндотелиальных клеток.

Объем материала, на котором выполнена работа, достаточен для получения достоверных выводов, хочется отметить и частую динамику мониторинга популяций клеток после алло-ТГСК (+10 день, день восстановления, + 30 день, + 60 день, + 90 день). Лабораторная часть

построена логично, включала проведение иммунофенотипического анализа образцов периферической крови больных в контрольные сроки после трансплантации. Выбор маркеров для проведения иммунофенотипического исследования свидетельствует о понимании автором основ иммунологии. Для анализа данных применены стандартные методы статистики, так и графический анализ с экспертной визуальной оценкой.

Анализ полученных автором результатов подробно изложен в главе 3. Диссертационная работа носила поисковый характер предиктора развития ОРТПХ, автором было показано, что у пациентов с ОРТПХ на +10 день отмечено достоверно низкое количество циркулирующих эндотелиальных клеток и значимое увеличение количества CD34-позитивных предшественников. В то время как популяция Т-хелперов 17-го типа не может быть рассмотрена как прогностический параметр, так как достоверно значимый постепенный прирост доли Т-хелперов 17-го типа отмечается с +30 к + 90 дню, что указывает на то, что данная популяция клеток является индикатором интенсивности и течения ОРТПХ.

Полученные результаты важны для определения порогового для развития ОРТПХ значения циркулирующих эндотелиальных клеток, что в дальнейшем может повлиять на изменение тактики иммуносупрессивной терапии. Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

В главе 4, суммируются полученные данные, выводы работы логично проистекают из ключевых результатов исследования.

Обоснованность положений 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

Диссертация 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 гематологии. 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.

Заместитель Генерального директора,
д.м.н., профессор



Масчан М.А.

Подпись Масчана Михаила Александрович заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ

им.Дмитрия Рогачева» Минздрава России
д.м.н., профессор



Спиридонова Е.А.