

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель генерального директора  
федерального государственного бюджетного  
учреждения «Национальный медицинский  
исследовательский центр радиологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
доцент, д.м.н.



А.А. Костин

2018г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Васильевой Веры Алексеевны на тему «Циркулирующие эндотелиальные клетки и популяция Т-хелперов 17-го типа на ранних сроках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови.

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

В настоящее время отмечается рост трансплантационной активности в рамках программного лечения злокачественных и наследственных заболеваний у детей и взрослых. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), является эффективным методом терапии, но имеет ряд осложнений, в частности острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ). В основе патогенеза этого острой РТПХ лежат хорошо изученные процессы: массивное эпителиальное и эндотелиальное повреждение вследствие предтрансплантационного кондиционирования, далее происходит активация антигенпрезентирующих клеток хозяина и возникает аллореактивный иммунный ответ. В связи с этим актуальность изучения механизмов взаимодействия между реконституцией Т-

клеточных популяций и объемом эндотелиального повреждения не вызывает сомнений. Особенно важным является поиск предиктора, что позволит выявить на ранних сроках группу больных с высоким риском развития острой РТПХ и разработать новые подходы превентивной терапии или профилактики этого осложнения.

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

Автором диссертационной работы впервые было выполнено динамическое исследование на ранних этапах после алло-ТГСК фракции Т-хелперов 17-го типа среди всей популяции CD4+ клеток с параллельной оценкой объема эндотелиального повреждения (как циркулирующих эндотелиальных клеток, так и их предшественников), а также был выполнен мониторинг изменения количества CD34-позитивных предшественников. Проведение исследования в сверхранные точки позволило выявить неописанную ранее закономерность: у больных с развившейся впоследствии острой РТПХ на +10 день отмечено достоверно более низкое количество циркулирующих эндотелиальных клеток, значимое увеличение процентного содержания CD34-позитивных предшественников и достоверно значимый прирост доли Т-хелперов 17-го типа с +30 к +90 дню с увеличением интенсивности экспрессией молекулы ICAM на них.

### **Значимость для науки полученных автором диссертации результатов**

Диссертационная работа имеет несомненную научную и практическую значимость.

В результате проведенного исследования автором была выявлена высокая частота развития острой РТПХ у больных, которым алло-ТГСК выполнялась от частично совместимых доноров на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии, данное наблюдение позволило модифицировать протокол иммуносупрессивной терапии, в виде дополнительного применения посттрансплантационного циклофосфида с 2014 г.

В результате исследования было определено, что у больных с острой РТПХ в ранние сроки после алло-ТГСК (+10 день) отмечалось более низкое количество циркулирующих эндотелиальных клеток, при этом группы не были не сбалансированы по режимам кондиционирования. Также у пациентов с острой РТПХ отмечалось значимое увеличение количества CD34-позитивных предшественников на +10 день, в то время как прирост доли Т-хелперов 17-го типа происходил с +30 к +90 дню.



## **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Васильевой Веры Алексеевны построена по традиционному плану, изложена на 118 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, собственных результатов исследования и обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 37 рисунками. Библиография содержит 173 источника литературы.

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

Полученные результаты важны для определения порогового для развития острой РТПХ значения циркулирующих эндотелиальных клеток, что в дальнейшем может повлиять на прогнозировании вероятности развития острой РТПХ, и послужить для разработки новых подходов к профилактике и ранней диагностике этого осложнения.

### **Заключение**

Диссертационная работа Васильевой Веры Алексеевны «Циркулирующие эндотелиальные клетки и популяция Т-хелперов 17-го типа на ранних сроках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, является законченной научно- квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической проблемы, а именно исследование корреляций между объемом клеточного повреждения и реконституцией иммунной системы, что вносит значительный вклад в медицинскую отрасль знаний, в частности – гематологию.

Все основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко и подробно аргументированы, обоснованы и достоверны. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных в диссертационной работе результатов. Для статистической обработки материалов и анализа результатов использованы современные компьютерные программы. Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают основное содержание диссертации. Достоверность выводов, основанных на данных, полученных в диссертационном исследовании, не вызывает сомнений, так как они базируются на репрезентативном и тщательно проанализированном клиническом материале. Замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Таким образом, по своей актуальности, методическому уровню и объему исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, полученным результатам полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.13 г. №842 (в редакции № 335 от 21.04.2016 и № 748 от 02.08.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции сотрудников отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России № 21 от «28» августа 2018 г.

Главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
доцент, доктор медицинских наук

Стуклов Н.И.

Подпись д.м.н. Стуклова Н.И. «заверяю»

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Жарова Е.П.

Стуклов Николай Игоревич, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент, доктор медицинских наук.  
125284, Москва, 2-Боткинский проезд, дом 3.  
8 (425) 945-80-20, stuklovn@gmail.com