

«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.



« 01 » октября 2023

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Дубняк Дарьи Станиславовны по теме: «Роль химеризма в субпопуляциях Т-хелперов у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

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

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток является стандартом терапии многих заболеваний системы крови, однако данный вид лечения сопряжен с развитием осложнений. Одним из таких осложнений является острая реакция «трансплантат против хозяина». Несмотря на улучшение протоколов иммуносупрессивной профилактики, данное осложнение развивается приблизительно у 50% реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

T-регуляторные клетки являются субпопуляцией T-хелперов, играющей важную роль в поддержании иммунологической толерантности и контроле иммунного ответа. T-регуляторные клетки донорского происхождения предотвращают развитие реакции «трансплантат против хозяина», но при этом сохраняют эффект реакции «трансплантат против лейкоза».

Актуальным вопросом остается изучение химерного статуса популяций, реализующих и регулирующих иммунный ответ при возникновении острой реакции «трансплантат против хозяина». В большинстве работ химеризм изучается в общей популяции клеток и не оценивается в отдельных субпопуляциях. Таким образом, исследование химеризма в T-клетках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток имеет большое значение для понимания и предотвращения иммунологических осложнений, таких как острая реакция «трансплантат против хозяина».

Целью данного исследования явилось изучение химеризма в субпопуляциях T-хелперов у больных острыми лейкозами в первые 3 месяца после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Впервые в России представлен анализ различных клинических и трансплантационных факторов (диагноз, совместимость донор-реципиент, режим предтрансплантационного кондиционирования, режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина», источник трансплантата) на химеризм в T-регуляторных клетках у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

При обобщении вышесказанного диссертационная работа Дубняк Дарьи Станиславовны, посвященная изучению роли химеризма в субпопуляциях T-хелперов у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток, является актуальной, современной, определяет возможность применения новых терапевтических подходов.



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

В работе установлено, что химеризм в костном мозге и среди отдельных популяций Т-клеток достоверно отличаются ( $p < 0,05$ ). На основании этого можно сделать вывод, что для понимания полноценной картины химерного статуса необходимо не только исследование костного мозга, но и отдельных выделенных популяций клеток.

Впервые в России изучено влияние различных режимов иммуносупрессивной профилактики на химеризм в субпопуляциях Т-клеток периферической крови у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что режимы профилактики, включающие посттрансплантационный циклофосфамид, продемонстрировали наименьшее количество примеси хозяйского кроветворения в Т-регуляторных и Т-конвенциональных клетках по сравнению с режимами, включающими лошадиный антитимоцитарный глобулин ( $p < 0,05$ ).

При дальнейшем анализе автором установлено, что химеризм в Т-регуляторных клетках имеет значимый предективный потенциал в развитии поздней острой реакции «трансплантат против хозяина».

Таким образом, поставленная автором цель исследования достигнута. В диссертационной работе Дубняк Дарьи Станиславовны сформулированы выводы и практические рекомендации, основанные на достаточном лабораторном и клиническом материале.

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

Диссертационная работа Дубняк Дарьи Станиславовны несомненно имеет научную и практическую значимость.

На основании полученных результатов установлено, что риск развития поздней острой реакции «трансплантат против хозяина» значительно повышается при выявлении менее 82,5% Т-регуляторных клеток с донорским генотипом ( $p = 0,001$ ).

В ходе работы показано, что при применении посттрансплантационного циклофосфида снижается вероятность развития острой реакции «трансплантат против хозяина», что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве иммуносупрессивной терапии у всех пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток вне зависимости от HLA-совместимости донора.

Полученные данные крайне важны для прогнозирования развития острой реакции «трансплантат против хозяина» и выбора протокола профилактики для предотвращения развития этого осложнения у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

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

Полученные в диссертационном труде результаты и выводы могут быть применены в практике трансплантационных центров, в научно-исследовательской работе. Данные, полученные в ходе исследования, могут быть полезны для повышения эффективности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в том числе для увеличения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 131 странице машинописного текста. Иллюстративный материал включает



24 рисунка и 9 таблиц. Библиографический список состоит из 194 литературных источников: 6 отечественных и 188 зарубежных источников.

Во введении представлена актуальность выбранной темы, степень её разработанности, чётко сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая значимость работы.

Обзор литературы написан детально с подробным описанием исследуемых популяций, их биологии и функциональных особенностей. Большое внимание уделено иммунологическим осложнениям, таким как острая реакция «трансплантат против хозяина». Подробно описаны режимы иммуносупрессивной терапии. Автор даёт определение химеризма, рассмотрена связь химеризма в отдельных клеточных популяциях и развития иммунологических осложнений.

В главе, посвящённой материалам и методам, автор представляет характеристику больных, описывает использованные методы исследования и статистического анализа.

Глава «Результаты исследования» посвящена полученным в ходе работы данным. Обсуждение представлено в отдельной главе и соотносится с публикациями других исследователей.

Заключение и выводы, практические рекомендации отражают ключевые результаты выполненной научной работы.

### **Личный вклад автора**

Автор осуществляла ведение пациентов, включенных в диссертационное исследование, выполняла лабораторную часть работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены в виде публикаций, постерных и устных докладах на профильных научных конференциях.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Одна статья опубликована в иностранном журнале, 12 тезисных сообщений.

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

Работа заслуживает положительной оценки. Замечаний по оформлению работы нет. Существенных замечаний по поставленным целям и задачам, выбору методологических пособий, обоснованности выводов и положений нет.

## **Заключение**

Диссертационная работа Дубняк Дарьи Станиславовны на тему «Роль химеризма в субпопуляциях Т-хелперов у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой. На основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи – проведен анализ химеризма в субпопуляциях Т-клеток у пациентов с острыми лейкозами в первые три месяца после трансплантации аллогенных стволовых клеток, имеющей существенное значение для развития гематологии.

Основные научные положения и практические рекомендации диссертационного исследования четко аргументированы, обоснованы и достоверны.



Таким образом, диссертационная работа Дубняк Дарьи Станиславовны по своей актуальности, уровню проведенных исследований, научной и практической ценности полученных результатов полностью соответствует пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России «28» августа 2023 года, Протокол № 8.

Научный сотрудник, заведующая отделением  
трансплантации костного мозга  
и гемопоэтических стволовых клеток  
отдела гематологии и трансплантации костного мозга  
ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук

Галина Дмитриевна Петрова

Подпись к.м.н. Г.Д. Петровой заверяю  
Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук



И.Ю. Кубасова

**Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Тел: +7 (499) 444-24-24,  
<https://www.ronc.ru/>