

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор

 Ю. С. Полушин

2024 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Аристовой Татьяны Андреевны на тему: «Супрессорные клетки миелоидного происхождения на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.2.7.Иммунология.

Актуальность темы диссертационной работы

МС костномозгового микроокружения играют важную роль в патогенезе ММ, в том числе участвуют в формировании ниш для плазматических клеток, что может способствовать «уходу» опухолевых клеток от иммунного надзора и приводить к развитию химиорезистентности. Показано, что Г-МС поддерживают стволовые свойства миеломных клеток при ММ и стимулируют рост опухолевых клеток в экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*. Тем не менее, данные о содержании различных субпопуляций МС в

периферической крови при ММ у человека малочисленны и противоречивы, так же, как и не до конца ясна патогенетическая и прогностическая значимость МС на различных этапах лечения ММ.

Несмотря на внедрение в практику лечения ММ новых противоопухолевых препаратов направленного действия, высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остаётся необходимым этапом терапии ММ, обеспечивающим консолидацию достигнутой ремиссии и способствующим увеличению длительности безрецидивной выживаемости у больных ММ. В литературе имеются единичные сообщения, что высокое количество М-МС до проведения ауто-ТГСК ассоциируется с меньшим временем до развития рецидива. Однако роль МС на посттрансплантационных этапах остаётся практически неизученной. Между тем, МС могут участвовать в регуляции приживления костного мозга и восстановления Т-клеток, которое на этапе выхода из глубокой лимфопении осуществляется за счёт гомеостатической пролиферации Т-клеток памяти, а в более поздние сроки – за счёт вновь образуемых наивных Т-клеток.

Интерес к изучению роли МС на этапах терапии при ММ связан также с тем, что сама патология и проводимая терапия, в том числе используемый для мобилизации ГСК Г-КСФ, могут существенно влиять на МС, меняя их количество и регуляторные свойства. Однако данные о количественных изменениях МС и особенностях экспрессии ингибиторных молекул на различных этапах ауто-ТГСК, а также их прогностической значимости остаются малоизученными.

Соответствие темы диссертации научной специальности

Диссертация Т.А. Аристовой выполнена на базе лаборатории клеточной иммунотерапии и гематологического отделения с блоком ТКМ клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» и посвящена изучению

содержания и супрессорного потенциала субпопуляций миелоидных супрессорных клеток периферической крови у больных множественной миеломой в динамике высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. с этой целью автором было проведено исследование содержания МС и оценка их супрессорного потенциала на основе определения экспрессии ингибиторных молекул Arg1, PD-L1 и IDO у больных множественной миеломой в фазе ремиссии в зависимости от ключевых клинических параметров (стадии заболевания, характера индукционной терапии и глубины достигнутого ответа), а также на основных этапах ауто-ТГСК: мобилизация ГСК с введением Г-КСФ, перед началом кондиционирования, на этапе восстановления лейкоцитов и на сроках наблюдения +6 мес и +12 мес. Таким образом тема диссертации полностью соответствует научной специальности 3.2.7 – «Иммунология», согласно паспорту специальности: «медико-биологическая специальность, посвященная изучению иммунитета (система защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета.

Достоверность полученных результатов диссертационной работы и обоснованность научных положений и выводов

Диссертационная работа представляет завершенное исследование, выполненное на высоком научном и методическом уровне. Сформулированные автором цель и задачи выполнены в полном объеме. Достоверность полученных результатов подтверждается логично выстроенным алгоритмом работы, продуманным дизайном и достаточной выборкой исследования, использованием современных иммунологических методов и адекватных и корректных методов статистической обработки. Выносимые на защиту положения в полной мере подтверждены

полученными результатами. Выводы основываются на полученном фактическом материале и отражают суть проведенных исследований.

Основные положения работы доложены и обсуждены на международных и российских научных форумах и представлены в 9 печатных работах, включая 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе одну статью в журнале, индексируемом в базе Web of Science (Q1). Апробация диссертации состоялась 21 декабря 2023 г на семинаре клинического отдела ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии. Автореферат полно отражает содержание диссертации. В нем изложены актуальность, цель, задачи, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, научно-практическая значимость, наиболее важные результаты и выводы.

Научная новизна исследования

В работе впервые показано, что пациенты с ММ в фазе ремиссии характеризуются изменениями в содержании всех субпопуляций МС – снижением Р-МС и возрастанием Г-МС и М-МС, что наиболее выражено у пациентов с III стадией, терапией бортезомибом и более глубоким ответом на терапию. При этом стадия заболевания является наиболее сильным фактором, достоверно влияющим на уровень Р-МС. Изменения в компартменте МС регистрируются уже у пациентов с впервые выявленной ММ, ослабевают в фазе ремиссии и вновь усиливаются у пациентов с прогрессией заболевания, манифестируя в последнем случае наиболее выраженным снижением доли Р-МС и возрастанием Г-МС в отсутствие достоверных изменений М-МС. Новые данные получены об изменениях в экспрессии ингибиторных молекул, в частности, меньшим содержанием у больных в ремиссии относительного содержания Arg-1+М-МС. Снижение экспрессии Arg-1 в М-МС выявляется преимущественно у пациентов с III стадией, более глубоким ответом на терапию и режимом терапии, включающим леналидомид, что в последнем случае сочетается с меньшим

содержанием PD-L1+M-МС, чем у пациентов после терапии бортезомибом. В то же время пациенты с отсутствием ответа или рецидивом отличаются повышенным содержанием Arg-1+M-МС, PD-L1+M-МС и Arg-1+P-МС, свидетельствующим о возрастании супрессорного потенциала М-МС и Р-МС на фоне прогрессии заболевания. Показано, что введение Г-КСФ на этапе мобилизации ГСК вызывает увеличение доли всех субпопуляций МС в ПК и восстановление исходно сниженной экспрессии Arg-1 в субпопуляции М-МС, однако эти изменения нивелируются к моменту проведения ВДХТ. Приоритетные данные получены о динамике МС и их супрессорном потенциале после проведения ВДХТ с ауто-ТГСК. Впервые продемонстрировано, что ранняя реконституция на этапе выхода из лейкопении характеризуется транзиторной экспансией М-МС и Г-МС и усилением супрессорного потенциала М-МС (возрастание экспрессии Arg-1 и PD-L1) и Р-МС (усиление экспрессии Arg-1 и IDO). При этом выявлена сопряженность между содержанием МС с показателями восстановления кроветворения и выживаемости. Установлено, что более высокое содержание М-МС в раннем посттрансплантационном периоде коррелирует с меньшей продолжительностью лейкопении, а более высокое относительное содержания всех субпопуляций МС в этот период ассоциировано с более высокими показателями безрецидивной выживаемости.

Значимость результатов для науки и практики

Теоретическая и практическая значимость работы заключается расширении представлений об изменениях в содержании субпопуляций МС в зависимости от ключевых клинических параметров у больных в ремиссии ММ и особенностях дифференцировки Р-МС в более зрелые Г-МС и М-МС на различных этапах течения ММ. Кроме того, проведенные клинко-иммунологические сопоставления позволяют охарактеризовать наиболее значимые факторы, ассоциированные с изменениями в содержании МС и экспрессии супрессорных молекул. Выявление наиболее выраженных

изменений в количестве и функциональном фенотипе МС у больных ММ после ауто-ТГСК в раннем посттрансплантационном периоде является аргументом в пользу участия МС в регуляции энграфтинга и гомеостатической пролиферации, что расширяет представления о механизмах контроля указанных процессов. При этом продемонстрированная корреляционная связь между более высоким содержанием М-МС в раннем посттрансплантационном периоде и меньшей длительностью лейкопении, а также между более высокими уровнями субпопуляций МС в эти сроки и увеличением длительности безрецидивной выживаемости свидетельствует о позитивной роли МС на этапе выхода из лейкопении. Установленный факт повышенной экспрессии Arg-1 и PD-L1 в субпопуляциях М-МС и Р-МС в случае резистентности к индукционной терапии или возникновения рецидива является обоснованием для оценки прогностической значимости указанных молекул в качестве потенциальных биомаркёров прогрессии заболевания. С другой стороны, полученные данные о том, что низкое содержание циркулирующих Р-МС ($\leq 0,50\%$) является независимым и достоверным фактором, ассоциированным с меньшей безрецидивной выживаемостью, расширяет представления о предикторах неблагоприятного прогноза при ауто-ТГСК у больных ММ.

Структура и общая характеристика работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», результатов собственных исследований, отраженных в пяти главах, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Материал изложен на 111 страницах машинописного текста, включающего 17 таблиц и 7 рисунков.

Во введении автор обосновывает актуальность данного исследования, формулирует цель и задачи, а также положения, выносимые на защиту; отмечает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы и степень достоверности результатов.

В литературном обзоре проанализирован обширный материал, посвященный патогенезу, клиническому разнообразию и факторам прогноза при множественной миеломе, характеристике миелоидных супрессорных клеток и их роли при опухолевом росте в целом и при множественной миеломе в частности, изменениям миелоидных супрессоров в процессе терапии множественной миеломы, в том числе при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В главе «Материалы и методы» автор подробно описывает группы обследованных, клинические критерии включения и исключения, методы выполненных в работе иммунологических исследований, а также методы статистической обработки данных.

Глава 3 представляет результаты собственных исследований и включает 5 разделов, логически выстроенных в соответствии с поставленными задачами. Первые два раздела посвящены исследованию содержания МС и их супрессорного потенциала у больных множественной миеломой в ремиссии в зависимости от клинических факторов: стадии заболевания, режима индукционной терапии и глубины достигнутого ответа. Также, для более полной характеристики изменений МС автором исследованы изменения различных субпопуляций МС и их супрессорного потенциала в группах пациентов с впервые диагностированной миеломой, не получавших противоопухолевую терапию и с прогрессией заболевания вследствие рецидива или рефрактерности к терапии.

Разделы 3, 4 и 5 посвящены исследованию содержания МС и их супрессорного потенциала у пациентов с множественной миеломой на различных этапах ауто-ТГСК: мобилизации ГСК с введением Г-КСФ, перед началом кондиционирования и на этапе выхода из лейкопении, и на точках +6; +12 мес., а также оценке связи их количества со сроками восстановления лейкоцитов и частотой возникновения ранних посттрансплантационных рецидивов.

В обсуждении автор подробно анализирует полученные результаты в сопоставлении с данными мировой литературы, что позволяет сформировать достаточно полное представление о проделанной работе.

В разделе заключение подводится краткий итог проделанной работы.

Выводы работы полностью соответствуют представленным результатам.

В целом диссертация производит благоприятное впечатление, она оригинальна, высокотехнологична, логично выстроена, написана хорошим литературным языком. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Таким образом, представленная к защите диссертация является законченной работой, в которой решены все поставленные задачи.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеющиеся некоторые неточности не сказываются на общей положительной оценке диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Аристовой Татьяны Андреевны на тему: «Супрессорные клетки миелоидного происхождения на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе» является научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, и представляющей интерес для решения важной проблемы современной клинической иммунологии в области изучения иммунологических механизмов патогенеза гемобластозов.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62) утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Аристова Татьяна Андреевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.2.7.Иммунология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 111 от 27 апреля 2024 года.

Профессор кафедры гематологии, трансфузиологии
и трансплантологии с курсом детской онкологии
факультета послевузовского образования
имени профессора Б.В. Афанасьева ФБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова»
Минздрава России
д.м.н., доцент

И.С. Моисеев

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbmgmu.ru; <https://www.lspbmgmu.ru/ru/>

