

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Диссертационная работа Аристовой Т.А. посвящена изучению супрессорных клеток миелоидного происхождения (миелоидные супрессоры, МС) при множественной миеломе (ММ). ММ является заболеванием, при котором опухолевый субстрат представлен клональными плазматическими клетками. Актуальность исследований в этом направлении обусловлена с одной стороны медико-социальной значимостью данного заболевания, связанной с недостаточно высокой эффективностью лечения ММ, а с другой - важной ролью МС в прогрессии ММ и формировании резистентности к терапии. Будучи компонентами костномозговых ниш для миеломных клеток, МС участвуют в создании иммуносупрессивного микроокружения, а также стимулируют рост и выживаемость опухолевых клеток. Роль периферических МС при ММ осмыслена в меньшей степени, а данные о содержании этих клеток на этапах высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) практически отсутствуют. Между тем, учитывая достаточно высокую частоту ранних рецидивов после ауто-ТГСК и возможное влияние МС на эффективность энgraфтинга и иммунной реконституции, изучение этих клеток на этапах ауто-ТГСК представляет интерес как в фундаментальном, так и прикладном аспектах.

В работе исследованы содержание трех субпопуляций МС, включая гранулоцитарные МС (Г-МС), моноцитарные (М-МС) и МС ранних стадий дифференцировки (Р-МС) и экспрессия этими клетками ассоциированных с иммуносупрессией молекул (Arg1, IDO, PDL-1) у больных ММ. Указанные параметры проанализированы у больных на различных этапах развития и стадиях заболевания, а в фазе ремиссии - в зависимости от режима индукционной противоопухолевой терапии и глубины ответа. Кроме того, исследование количественных показателей МС и экспрессии ингибиторных молекул анализирует на этапах ауто-ТГСК, проводимой всем пациентам ММ, толерантным к высокодозной химиотерапии, с целью консолидации ремиссии.

Автором получены новые данные, демонстрирующие сниженное количество Р-МС и повышенное содержание зрелых Г-МС и М-МС у больных ММ в фазе ремиссии. Характерно, что эти изменения сочетаются со сниженным относительным содержанием Arg-1-экспрессирующих клеток в популяции М-МС, тогда как прогрессия заболевания связана с усилением экспрессии ингибиторных молекул, в частности возрастанием М-МС и Р-МС, экспрессирующих Arg-1 и PD-L1. Впервые показано, что наибольшие изменения в содержании МС и экспрессии ингибиторных молекул после высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК происходят на этапе выхода из лейкопении. Транзиторное возрастание содержания М-МС и Г-МС, а также доли Arg-1+ клеток во всех субпопуляциях МС, PD-L1+ клеток в М-МС и IDO+ клеток в Р-МС свидетельствует об экспансии МС и усилении их супрессорного потенциала на этапе энgraфтинга и ранней иммунной реконституции, обусловленной запуском гомеостатической пролиферации Т-

лимфоцитов. Оригинальные данные получены Аристовой Т.А. о прогностической значимости МС на этапе выхода из лейкопении. Установлено, что содержание М-МС обратно коррелирует с длительностью лейкопении и является фактором, значимо влияющим на длительность лейкопении. Кроме того, более высокое содержание МС ассоциировано с более высокими показателями безрецидивной выживаемости. В то же время доля Р-МС $\leq 0,50\%$ является независимым фактором риска, ассоциированным с меньшей безрецидивной выживаемостью.

Научные положения и выводы диссертационной работы подтверждаются результатами исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. В работе использованы современные и адекватные методы исследования, включая многоцветную проточную цитофлуориметрию. Результаты диссертации опубликованы в 9 печатных работах, в том числе 5 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК. Полученные данные представлены и обсуждены на международных и российских конференциях. Оформление автореферата не вызывает замечаний.

На основании изучения автореферата можно сделать заключение, что диссертация Аристовой Татьяны Андреевны «Супрессорные клетки миелоидного происхождения на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе», выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Черных Елены Рэмовны и представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, результаты которого имеют теоретическое и практическое значение. По актуальности, новизне и значимости работа отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 18.03.2023 г. №415), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

На обработку персональных данных согласна.

Врио заместителя директора по научной работе,
заведующая лабораторией молекулярной
онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ
д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН

Чердынцева Н.В.

29.05.2024

Подпись Чердынцевой Н.В. заверяю
Ученый секретарь НИИ онкологии Томского НИМЦ,
к.м.н.

Савина Е.В.

Научно-исследовательский институт онкологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5, тел. 8 (3822) 51-10-39 e-mail: nvch@tnimc.ru