

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Аристовой Татьяны Андреевны  
«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»

Множественная миелома (ММ) занимает существенную долю в структуре лимфопролиферативных заболеваний и представляет большие трудности в плане терапии, в то числе в связи с высокой частотой рецидивирования после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Патогенез опухолевой прогрессии при ММ связывают с подавлением механизмов противопухолевого ответа, и, соответственно, клеткам с супрессорной активностью. Среди них, большое внимание в последние годы уделяется супрессорным клеткам миелоидного происхождения или миелоидным супрессорам (МС). Негативная роль МС продемонстрирована при многих солидных опухолях. Участие костномозговых МС в опухолевой прогрессии продемонстрировано также при ММ. В то же время значимость периферических МС, особенно на этапах высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК, остается недостаточно изученной. С этой точки зрения актуальность диссертации, посвященной исследованию количественных и функциональных характеристик различных субпопуляций циркулирующих МС у больных ММ на этапах развития заболевания и в динамике проводимой терапии, не вызывает сомнений.

Используя метод проточной цитофлуориметрии для оценки субпопуляций МС и экспрессии ими ассоциированных с супрессией молекул (Arg1, IDO и PD-L1), автором впервые охарактеризовано содержание трех субпопуляций МС и супрессорный потенциал этих клеток у больных ММ в зависимости от фазы заболевания, стадии, режима индукционной противоопухолевой терапии и этапа проведения ауто-ТГСК. Это позволило получить новые данные об изменениях в содержании субпопуляций МС, а также продемонстрировать клиническую и прогностическую значимость циркулирующих МС.

В работе впервые продемонстрировано, что содержание в периферической крови М-МС и их функциональная активность у больных ММ отличается от таковой у доноров, при достижении ремиссии содержание субпопуляций МС разнонаправленно изменяется в сторону увеличения количества более зрелых гранулоцитарных и моноцитарных МС и снижения МС ранних стадий дифференцировки. В работе исследовано содержание различных субпопуляций МС у больных ММ в ремиссии в зависимости от режима индукционной терапии. Так, при терапии бортезомибом нормализуется только содержание Р-МС, тогда как при терапии леналидомидом нормативных значений также достигает количество М-МС. Повышенное содержание М-МС у больных ММ после индукционной терапии сопряжено с ослаблением супрессорного потенциала этих клеток за счёт снижения экспрессии Arg-1, тогда как рецидив заболевания связан с усилением экспрессии ингибиторных молекул. Важную научную и практическую значимость представляет раздел исследования, посвященный изучению динамики восстановления МС после ауто-ТГСК. В работе показано, что более высокое содержание М-МС после ауто-



ТГСК приводит к более быстрому приживлению трансплантата. Кроме того, более высокое содержание субпопуляций МС в этот период ассоциировано с более высокими показателями безрецидивной выживаемости после ауто-ТГСК.

Научные положения и выводы диссертационной работы подтверждаются результатами исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Автором используются современные и адекватные методы исследования, включая многоцветную проточную цитофлюориметрию. 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 ученой 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, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7 – «Иммунология»

Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор,  
ведущий научный сотрудник  
лаборатории иммунопатофизиологии  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Института иммунологии и  
физиологии Уральского отделения  
Российской академии наук

А.В. Зурочка

На обработку персональных данных согласен

А.В. Зурочка

Данные об авторе отзыва:

Зурочка Александр Владимирович, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, E-mail: [av\\_zurochka@mail.ru](mailto:av_zurochka@mail.ru)

Подпись А.В. Зурочки заверяю  
ученый секретарь ИИФ УрО РАН, к.б.н.  
20 мая 2024 г.

Ю.С. Храмцова