

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.001.XX (24.1.184.01), НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета от 20 июня 2024 года № 15

О присуждении Аристовой Татьяне Андреевне, гражданке РФ, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Супрессорные клетки миелоидного происхождения на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе» по специальности 3.2.7. Иммунология принята к защите 17 апреля 2024 года, протокол №14, диссертационным советом Д 001.001.XX (24.1.184.01) на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), почтовый индекс 630099, адрес организации: г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, дом 14, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ №209/нк от 14.02.2023 года.

Соискатель Аристова Татьяна Андреевна, 05 октября 1975 года рождения, в 1998 году окончила Новосибирский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело», интернатуру по терапии на базе Новосибирской Государственной областной клинической больницы в 1999 году. С 1999 года по 2002 год работала в должности врача-терапевта приемного отделения, с августа 2002 года по июль 2017 года врачом-гематологом гематологического отделения. В 2006 году прошла первичную переподготовку по специальности гематология. С августа 2017 года работает гематологом гематологического отделения с блоком

трансплантации костного мозга клиники иммунопатологии НИИФКИ. С 2018 по 2022 год проходила обучение в заочной аспирантуре ФГБНУ "Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии".

Диссертационная работа выполнена в лаборатории клеточной иммунотерапии НИИФКИ.

Научный руководитель - **Черных Елена Рэмовна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии НИИФКИ.

Официальные оппоненты:

Скворцова Наталия Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Повещенко Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий «Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии», филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии генетики» Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России), г. Санкт-Петербург в своем положительном отзыве, от 02.05.2024 (протокол № 111) составленном и подписанном профессором кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования Б.В. Афанасьева ФГБОУ

ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России доктором медицинских наук, доцентом Моисеевым И.С., указывает, что диссертация Аристовой Т.А. 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.

В работе впервые показано, что пациенты с множественной миеломой 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. В то же время пациенты с отсутствием ответа или рецидивом отличаются повышенным содержанием Arg-1+М-МС, PD-L1+М-МС и Arg-1+Р-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.

В заключении отмечено, что диссертация Аристовой Т.А. является завершенной научно-квалифицированной работой и по сути изучаемой проблемы, научным положениям и результатам проведенного исследования полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции постановления Правительства РФ от октября 2018 г №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

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, и индексируемых в Web of Science и Scopus:

1. Aristova T. Effect of HSC mobilization procedure in patients with multiple myeloma on the level of myeloid suppressor cells in peripheral blood/ Batorov E., Sergeevicheva V., Ostanin A, Chernykh E.// Cellular Therapy and Transplantation. 2020- Vol. 9, Num 3. -P. 42.
2. Sergeevicheva V. Myeloid-derived suppressor cells recover quickly following autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma patients/ Batorov E., Aristova T., Sizikova S., Ostanin A., Chernykh E.// The 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Poster Session. Bone Marrow Transplant. 2020 - Vol.55 - P.554-555.

3. Аристова Т. Миелоидные супрессорные клетки периферической крови у больных множественной миеломой на этапе мобилизации гемопоэтических стволовых клеток /Баторов Е., Сергеевичева В., Останин А., Черных Е. //Гематология и трансфузиология. 2021 - Vol.66 (2) - P.218-230.
4. Aristova T. Hematopoietic stem cell mobilization leads to the expansion of circulating myeloid-derived suppressor cells in multiple myeloma patients /Tyrinova T., Batorov E., Sergeevicheva V., Ostanin A., Chernykh E.// Annals of Oncology. 2021-Vol 32, Suppl. 7.- P.1463.
5. Tyrinova T. V. Expression of Inhibitory Molecules (Arginase-1, IDO, and PD-L1) by Myeloid-Derived Suppressor Cells in Multiple Myeloma Patients in Remission. Batorov E. V., Aristova T. A., Denisova V. V., Ostanin A. A., and Chernykh E. R. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2022 - Vol. 174, No. 1 - P.84-88.
6. Тыринова Т.В. Супрессорные клетки миелоидного происхождения у больных множественной миеломой на этапе иммунной реконституции и после высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток /Баторов Е.В., Аристова Т.А., Ушакова Г.Ю., Сизикова С.А. Денисова В.В., Останин А.А., Черных Е.Р. //Сибирский онкологический журнал. 2022- Vol. 21, № 6- P.47-58.
7. Tyrinova T., Myeloid derived suppressor cells as a prognosis factor after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma / Aristova T., Batorov E., Ushakova G., Sizikova S., Denisova V., Chernykh E.// Abstract book. 2023 - P. 229. (The Korean Association of Immunologists International Meeting, Incheon, Korea, 13 - 16.09. 2023).
8. Anmut V. Association of myeloid-derived suppressor cells with hematopoietic recovery after high-dose chemotherapy in multiple myeloma / Tyrinova T., Batorov E., Aristova T., Chernykh E. //Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya. 2023 – Vol. 25, 1159-1164.
9. Tyrinova T. Decreased circulating myeloid-derived suppressor cell count at the engraftment is one of the risk factors for multiple myeloma relapse after

autologous hematopoietic stem cell transplantation / Batorov E., Aristova T., Chernykh E. //Heliyon. 2024 - Vol. 10, no. 5– P. 26362.

Все основные результаты, представленные на защиту, опубликованы в оригинальных статьях в рецензируемых изданиях.

На автореферат поступило 3 отзыва от:

1. Ведущего научного сотрудника лаборатории иммунопатофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора **Зурочки Александра Владимировича**, (г. Екатеринбург),
2. Руководителя научного направления Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера - обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», доктора медицинских наук, профессора **Смирновой Светланы Витальевны**, (г. Красноярск),
3. Заместителя директора по научной работе, заведующей лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, доктора биологических наук, профессора, член-корреспондента РАН **Чердынцевой Надежды Викторовны**, (г. Томск).

Во всех отзывах отмечается высокая актуальность темы диссертационного исследования, научная и практическая значимость, высокий методический уровень работы. Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**, является одним

из ведущих организаций, осуществляющих научно-практическую деятельность в области онкогематологии. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах, в том числе при множественной миеломе, является одним из основных направлений деятельности института, что отражено в многочисленных публикациях сотрудников института.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, **Скворцовой Наталии Валерьевны**, обосновывается ее длительной работой в области изучения патогенеза и особенностей лечения множественной миеломы, наличием многочисленных научных трудов в этой области, включая диссертационную работу на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Выбор официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующей лабораторией клеточных технологий «Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии», филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук» **Повещенко Ольги Владимировны** обусловлен наличием у нее большого количества научных трудов в области характеристики и изучения функций различных субпопуляций клеток с **иммунорегуляторной активностью.**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Доказано, что больные множественной миеломой (ММ) в фазе ремиссии характеризуются изменениями в содержании субпопуляций МС (снижением Р-МС и возрастанием М-МС и Г-МС), наиболее выраженными у пациентов с III стадией, терапией бортезомибом и ПО/ОХЧО, что

свидетельствует о сопряженности МС со стадией заболевания, типом ИТ и глубиной ответа.

Установлено, что изменения в содержании МС выявляются у пациентов с впервые выявленной ММ, ослабевают в фазе ремиссии и вновь усиливаются на фоне прогрессии, характеризуясь наиболее выраженным снижением Р-МС и повышением Г-МС в отсутствие достоверных изменений М-МС, что свидетельствует о патогенетической значимости МС и изменениях их субпопуляционной структуры на фоне прогрессии заболевания.

Установлена сопряженность супрессорного потенциала МС с прогрессирующим течением заболевания. Продемонстрировано, что ремиссия ММ сопряжена со снижением экспрессии Arg-1 в М-МС, что наиболее выражено после терапии леналидомидом и сочетается со уменьшением экспрессии PD-L1, тогда как отсутствие ответа или рецидив ассоциируется с возрастанием М-МС и Р-МС, экспрессирующих Arg-1 и PD-L1.

Доказано, что введение Г-КСФ вызывает увеличение в циркуляции относительного и абсолютного количества всех субпопуляций МС, восстановление исходно сниженной экспрессии Arg-1 и экспансию Г-МС и М-МС, экспрессирующих Arg-1 и PD-L1, что свидетельствует об усилении супрессорного потенциала МС на этапе мобилизации ГСК.

Установлено, что период выхода из лейкопении после ауто-ТГСК, соответствующий энграфтингу и ранней иммунной реконституции, характеризуется транзиторной экспансией М-МС и Г-МС и усилением экспрессии ингибиторных молекул (Arg-1 - во всех субпопуляциях МС, PD-L1 - в М-МС и IDO в Р-МС).

Доказано, что содержание М-МС на этапе ранней реконституции обратно коррелирует с длительностью лейкопении и является фактором, достоверно влияющим на длительности лейкопении, а более высокие уровни

всех субпопуляций МС ассоциированы с меньшей безрецидивной выживаемостью.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в расширении представлений о МС при ММ в различных фазах течения заболевания и на этапах лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение Р-МС и возрастание М-МС и Г-МС не являются следствием терапии и обусловлены наличием патологического процесса. Обнаруженные различия в структуре субпопуляций МС между группами пациентов с впервые выявленной ММ, ремиссией и прогрессией характеризуют особенности дифференцировки Р-МС в более зрелые Г-МС и М-МС на различных этапах течения ММ. На основе клинко-иммунологических сопоставлений выявлены факторы, ассоциированные с изменениями в содержании МС и экспрессии супрессорных молекул. Продemonстрированное возрастание субпопуляций МС и усиление экспрессии ими ингибиторных молекул в раннем посттрансплантационном периоде после ауто-ТГСК расширяет представления об участии МС в регуляции энграфтинга и гомеостатической пролиферации. При этом выявленная корреляционная связь между более высоким содержанием М-МС в раннем посттрансплантационном периоде и меньшей длительностью лейкопении, а также между более высокими уровнями МС в эти сроки и более высокими показателями 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, данные о том, что низкое содержание циркулирующих Р-МС ($\leq 0,50\%$) является независимым и достоверным фактором, ассоциированным с меньшей длительностью

безрецидивной выживаемости, расширяет перечень предикторов неблагоприятного прогноза при ауто-ТГСК у больных ММ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достаточную выборку пациентов, тщательный отбор пациентов с учетом критериев включения и исключения, продуманный дизайн, включающий исследования *in vitro* и проспективное когортное исследование, использование современных иммунологических методов (многоцветной проточной цитофлюориметрии), использование современных и адекватных методик статистической обработки исходной информации, соответствующих поставленным задачам. Все положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными результатами. Выводы подтверждены фактическим материалом и отражают суть проведенных исследований.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном выполнении всех этапов клинической части работы (отбор пациентов, оценка клинической картины, разработка и заполнение регистрационных карт). Статистическая обработка и интерпретация экспериментальных данных проведена автором лично. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, сформулированы автором. Подготовка основных публикаций, отражающих результаты диссертационного исследования, проведена лично автором или при непосредственном его участии.

Диссертационная работа Т.А. Аристовой «Супрессорные клетки миелоидного происхождения на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является самостоятельным завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком методическом уровне, и представляющим интерес для решения важной проблемы современной клинической иммунологии в области изучения иммунологических механизмов патогенеза гемобластозов.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Т.А. Аристовой полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 1 октября 2018 года, № 335 от 11.09.21 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

На заседании 20 июня 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Аристовой Татьяне Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заседание диссертационного совета Д 001.001.XX (24.1.184.01) проходило в очном режиме с присутствием – 15 человек из 17 человек, входящих в состав диссертационного совета.

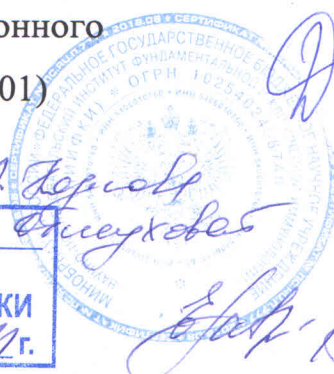
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по профилю рассматриваемой работы, по специальности 3.2.7. Иммунология, участвовавших в заседании из 17 человек, входящих в состав диссертационного совета, проголосовали: за присуждение учёной степени - 15, против присуждения учёной степени — 0, воздержались – 0.

Председатель диссертационного
совета Д 001.001.XX (24.1.184.01)
акад. РАН, проф., д-р мед.наук



Козлов Владимир
Александрович

ученый секретарь диссертационного
совета Д 001.001.XX (24.1.184.01)
канд. биол. наук



Облеухова Ирина
Александровна

20 июня 2024 г.

личную подпись
заверяю
Ученый секретарь НИИФКИ
« 20 » 06 2024 г.

