

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на диссертационную работу

«Обоснование выбора мезенхимальных стволовых клеток для клинического применения при острой реакции «трансплантат против хозяина» на основе оценки их иммунобиологических характеристик»

на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы врача клинической лабораторной диагностики лаборатории клеточных биотехнологий ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Примаковой Евгении Алексеевны

Диссертационная работа посвящена изучению иммунобиологических особенностей мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных от разных доноров, взаимодействия МСК и лимфоцитов пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), а также разработке методического подхода к выбору биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе МСК для клинического применения при острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ). Актуальность работы обусловлена, во-первых, отсутствием четких лабораторных критериев, позволяющих прогнозировать вероятность развития ОРТПХ в посттрансплантационном периоде; во-вторых, неопределенностью в отношении выбора БМКП на основе МСК для применения при ОРТПХ, так как МСК, полученные от разных доноров, обладают различным по степени выраженности иммунорегуляторным потенциалом. Использование общепринятого подхода для получения БМКП на основе МСК без учета продукции иммунорегуляторных молекул, взаимодействия с компонентами иммунной системы реципиента не всегда позволяет обеспечить максимальную эффективность клеточной терапии.

В результате выполнения диссертационного исследования соискателем определена диагностическая значимость количественной оценки пролиферативной активности лимфоцитов донора и реципиента аллоТГСК в смешанной культуре *in vitro*, установлены пороговые значения индекса стимуляции как прогностического фактора риска ОРТПХ в посттрансплантационном периоде. Определены дополнительные диагностические признаки ОРТПХ. Доказано, что развитие ОРТПХ ассоциировано с повышением концентрации в плазме крови пациентов после аллоТГСК ИЛ-8 более 5,56 пг/мл и ИЛ-21 более 0,218 пг/мл. Диссертантом впервые показано, что для реализации иммуномодулирующих свойств МСК посредством действия растворимой формы HLA-G необходимо взаимодействие между МСК и лимфоцитами периферической крови. Предложена *in vitro* модель культивирования лимфоцитов пациентов с ОРТПХ одновременно на подложках из нескольких культур МСК с последующей оценкой динамики субпопуляционного состава лимфоцитов. Научно обоснован подход к выбору БМКП на основе МСК, учитывающий их иммуномодулирующие свойства и функциональные особенности лимфоцитов пациентов и позволяющий персонализировать клеточную терапию ОРТПХ.

Диссертационная работа в полной мере соответствует поставленной цели - определить прогностические критерии и биомаркеры оРТПХ, обосновать выбор БМКП для клинического применения при оРТПХ на основе оценки иммунобиологических характеристик МСК и лимфоцитов пациентов после аллотГСК, и задачам исследования. Выполненная работа является законченным научным исследованием, результаты которого оформлены в соответствии с существующими требованиями и имеют важное практическое значение для развития клеточных биотехнологий в Республике Беларусь.

В процессе выполнения исследования Примакова Евгения Алексеевна проявила себя грамотным специалистом, владеющим современными высокотехнологичными методами лабораторных исследований. Являясь сотрудником лаборатории клеточных биотехнологий ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», принимала непосредственное участие в разработке дизайна исследований на клеточных культурах, определении растворимых иммунорегуляторных молекул методом иммуноферментного анализа, определении концентрации цитокинов в плазме крови и супернатантах клеточных культур методом мультиплексного анализа, постановке пролиферативного теста, подготовке БМКП на основе МСК для клинического применения при оРТПХ. Совместно с научным руководителем Примакова Е.А. определила цель и задачи, а также объем и методы исследования. Соискателем лично получены основные научные результаты диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Результаты исследования опубликованы в достаточном количестве статей (5 статей) в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, тезисов докладов, в сборниках научных трудов, материалов конференций, съездов, конгрессов (в том числе зарубежных). Результаты диссертации внедрены в образовательный процесс и практическую работу ГУ «МНПЦ ХТиГ» (2 акта внедрения). Утверждена инструкция по применению «Методы медицинской профилактики и терапии реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» от 23.12.2022 г. рег. № 142-1222.

Основные результаты диссертации представлены диссертантом на 8 международных и республиканских научных форумах.

Ученая степень кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы может быть присуждена Примаковой Евгении Алексеевне за:

- разработку и внедрение новых прогностических (индекс стимуляции донора выше 9,20 и индекс стимуляции донор/реципиент выше 11,55) и диагностических критериев оРТПХ (концентрация ИЛ-8 в плазме крови выше 5,56 пг/мл и ИЛ-21 выше 0,218 пг/мл);
- определение механизмов иммуномодулирующего действия МСК за счет усиления продукции растворимой молекулы HLA-G при взаимодействии МСК и лимфоцитов периферической крови пациентов после аллотГСК;

- установление влияния индивидуальных иммунобиологических особенностей МСК и лимфоцитов пациентов с ОРТПХ на направленность иммуномодулирующего действия МСК, проявляющуюся перераспределением субпопуляций иммунокомпетентных клеток пациентов (Т-лимфоцитов, НК-клеток, Т-регуляторных клеток в популяции CD4⁺-клеток) при их совместном культивировании *in vitro*;

- разработку, внедрение и обоснование эффективности применения персонифицированного подхода к выбору МСК для клинического применения при ОРТПХ, основанного на предварительной *in vitro* оценке влияния МСК на субпопуляционный состав лимфоцитов пациентов с ОРТПХ с оценкой изменений относительного содержания CD3⁺-лимфоцитов, CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, CD8⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов, CD4⁺CD25⁺CD127⁻-лимфоцитов на подложке из МСК по сравнению с интактными лимфоцитами.

На основании вышеизложенного диссертационная работа Примаковой Евгении Алексеевны «Обоснование выбора мезенхимальных стволовых клеток для клинического применения при острой реакции «трансплантат против хозяина» на основе оценки их иммунобиологических характеристик» может быть представлена в профильный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы (биологические науки).

Научный руководитель,
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе
ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии
и гематологии»

С.И. Кривенко

Подпись Кривенко С.И.
уверенно

