

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Заместитель генерального директора  
по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России  
Член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор,  
Б. Я. Алексеев  
« 18 » \_\_\_\_\_ 2026 г.

## **ОТЗЫВ**

**федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-  
практической значимости диссертационной работы Гринько Екатерины  
Константиновны «Разработка модели немиелоаблативного  
кондиционирования при пересадках костного мозга у мышей» на  
соискание ученой степени кандидата биологических наук по  
специальности «3.2.7. Иммунология»**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертация Гринько Е.К. «Разработка модели немиелоаблативного кондиционирования при пересадках костного мозга у мышей», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология», является актуальной и имеет высокую научно-практическую значимость, так как посвящена проблеме, касающейся поиска оптимальной стратегии кондиционирования реципиента, которая позволит использовать трансплантацию костного мозга для индукции иммунной толерантности к аллогенному трансплантату.

Поскольку подготовка к трансплантации является потенциально токсичной и опасной, это сужает область применения трансплантации костного мозга для индукции толерантности.

В связи с этим, автором предлагается решить эту проблему с помощью разработки селективных и малотоксичных режимов кондиционирования. Для реализации этого подхода в режимы кондиционирования включены моноклональные антитела, которые селективно элиминируют гемопоэтические стволовые клетки и Т-клетки и блокируют костимуляцию, а также индуктор апоптоза. Автор демонстрирует, что такое кондиционирование обеспечивает также индукцию толерантности к аллотрансплантатам кожи.

### **Соответствие темы диссертации указанной специальности**

Тема диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности «3.2.7. Иммунология» (Направления исследований: №1; №4; №7).

### **Основные результаты диссертационной работы**

В диссертационной работе впервые разработаны протоколы немиелоаблативного кондиционирования реципиентов перед трансплантацией костного мозга на основе моноклональных антител. Автором были получены значимые результаты, касающиеся создания гемопоэтического химеризма после трансплантации костного мозга.

В ходе исследования было разработано 4 режима кондиционирования. Первая и вторая группы реципиентов подвергались стандартному режиму кондиционирования с высокой дозой облучения. В третьей группе реципиенты были кондиционированы с использованием облучения и моноклональных антител. Четвертая группа реципиентов получала облучение, моноклональные антитела и индуктор апоптоза. В пятой группе реципиенты получали только индуктор апоптоза и моноклональные антитела.

Автором убедительно продемонстрировано, что разработанные режимы кондиционирования, которые включают в себя облучение 4,5 Гр, 3 Гр или 1,5 Гр позволяют достичь устойчивого полного или смешанного донорского химеризма, при этом у реципиентов с разной эффективностью

формируется длительная иммунная толерантность к аллогенным кожным трансплантатам. Режим кондиционирования без облучения обеспечивает формирование смешанного химеризма, но не обеспечивает приживание кожного трансплантата.

Кроме того, в работе подробно изучено восстановление основных субпопуляций иммунных клеток в костном мозге, тимусе, селезенке и лимфоузлах реципиентов. Показано, что относительно низкие дозы облучения, выбранные автором для кондиционирования, избирательно нарушают восстановление Т-клеток в лимфоузлах без существенного влияния на другие иммунные органы.

Таким образом, основными результатами диссертационной работы являются вклад в понимание фундаментальных механизмов индукции толерантности к трансплантату и оптимизация протоколов кондиционирования реципиентов.

### **Достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Цель и задачи четко сформулированы. В работе использованы современные методы исследования, выполненные на сертифицированном оборудовании, полностью соответствуют цели и поставленным задачам. Полученные данные обработаны с применением адекватных статистических методов и достоверны.

### **Научная новизна диссертационной работы**

В диссертационной работе впервые предложена идея об управлении уровнем гемопоэтического химеризма через воздействие на гемопоэтические стволовые клетки с разной степенью селективности.

Выдвинута и подтверждена гипотеза о том, при формировании смешанного химеризма наивные аллореактивные Т-клетки проходят

дополнительную отрицательную селекцию на периферии по антигенам донорского трансплантата кожи

Впервые доказана связь между уровнем гемопоэтического химеризма и величиной дозы облучения всего тела при селективном кондиционировании, основанном на введении моноклональных антител или индуктора апоптоза.

### **Теоретическая значимость диссертационной работы**

Теоретическая значимость исследования заключается в установлении корреляции между уровнем донорского химеризма, эффективностью восстановления иммунной системы и степенью периферической толерантности к аллогенным трансплантатам. Установлены причинно-следственные связи между режимом кондиционирования, эффективностью опустошения ниш в костном мозге реципиентов и последующим восстановлением иммунной системы реципиентов, что вносит вклад в понимание механизмов аллореактивного ответа и индукции толерантности.

Работа расширяет представление о различной чувствительности субпопуляций Т-клеток к режиму кондиционирования, а также об основных механизмах восстановления иммунной системы реципиентов после трансплантации костного мозга.

Таким образом, полученные результаты обеспечивают теоретическую основу создания протоколов кондиционирования на основе терапевтических моноклональных антител и индукторов апоптоза.

### **Научно-практическая значимость диссертационной работы**

Данное исследование имеет несомненную научную и практическую ценность, которая заключается в разработке новой экспериментальной модели индукции иммунной толерантности к трансплантату. Автором предложен принципиально новый подход к селективному воздействию на иммунную систему реципиента, которое включает в себя использование моноклональных антител против Т-лимфоцитов, гемопоэтических стволовых клеток и

моноклональных антител, препятствующих активации антиген-презентирующих клеток через блокаду молекулы CD40L. Кроме того показано, что использование препарата венетоклакс, который блокирует белок Vcl-2 и вызывает апоптоз, обеспечивая деплецию лимфоидных клеток реципиента. Этот результат может быть в перспективе использован для немиелоаблативного кондиционирования реципиентов в клинической практике. Также автор демонстрирует, что использование селективных агентов для кондиционирования позволяет уменьшить дозу облучения тела или потенциально полностью отказаться от него.

В работе проведена сравнительная оценка режимов кондиционирования по частоте возникновения химеризма у реципиентов и уровню химеризма в крови, костном мозге, тимусе и лимфоузлах реципиентов, по способности индуцировать толерантность к аллотрансплантату и по степени повреждения иммунной системы реципиента.

Оценка уровня химеризма среди Т-лимфоцитов может использоваться как прогностический маркер при трансплантации кожных трансплантатов. Также на основании полученных результатов важно учитывать, что при снижении дозы облучения эффективность приживления кожного трансплантата может снижаться в виду того, что кожа является иммуногенным органом с большим содержанием клеток Лангерганса и высокой экспрессией белков-минорных антигенов совместимости. Важно отметить, что режимы кондиционирования с дозой облучения менее 4,5 Гр или вообще без облучения не вызвали у реципиентов нежелательные побочные эффекты в виде РТПХ за весь период наблюдения.

Данные о динамике восстановления иммунной системы реципиентов после кондиционирования и трансплантации костного мозга демонстрируют, что общее число клеток в органах иммунной системы успешно восстанавливается после селективных воздействий в виде моноклональных антител и венетоклакса уже через полгода после трансплантации, что имеет большое преимущество по сравнению с режимом кондиционирования с

высокодозным облучением. Также лимфоузлы восстанавливаются эффективнее при немиелоаблативных режимах, чем при облучении 4,5 Гр. Это важное достижение, поскольку в лимфоузлах формируется адаптивный иммунный ответ на инфекционные антигены. Демонстрация автором, что при восстановлении иммунной системы после трансплантации костного мозга основной вклад вносит не гомеостатическая пролиферация Т-лимфоцитов, имеет важное значение, потому что этот факт является косвенным подтверждением того, что репертуар Т-клеточных рецепторов не сужается у реципиентов и сохраняется нормальный адаптивный иммунный ответ.

Практическая значимость работы заключается в том, что разработанные автором режимы кондиционирования являются менее токсичными, чем традиционные схемы кондиционирования с облучением и химиотерапией. Эти данные могут быть использованы для получения гемопоэтического химеризма у нечеловекообразных приматов в доклинических исследованиях. Кроме того, данные режимы кондиционирования обладают низким риском развития РТПХ и отторжения трансплантата, что потенциально может снять бремя пожизненной иммуносупрессии с реципиентов, поскольку посттрансплантационная иммуносупрессия является одной из основных причин потери трансплантата из-за токсичности и злокачественных новообразований.

Таким образом, полученные автором результаты вносят значительный вклад как в развитие фундаментальной иммунологии и трансплантологии, так и в расширение показаний трансплантации костного мозга для индукции толерантности с высоким потенциалом клинического применения, особенно для пожилых пациентов и пациентов с иммунодефицитами.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа Гринько Е.К. изложена на 130 страницах текста и имеет традиционную структуру: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, анализ полученных результатов, их обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Диссертация содержит

36 рисунков и 12 таблиц. Библиография включает 105 источников, из них 8 русскоязычных и 97 иностранных. В разделе «Введение» обоснованы актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Содержание раздела «Обзора литературы» полностью соответствует теме диссертации. Глава «Материалы и методы» посвящена использованным в работах методик. В главе «Результаты» представлены разработанные режимы кондиционирования, их оценка с точки зрения формирования гемопоэтического химеризма, способности индуцировать толерантность к кожным трансплантатам донора и степени повреждения иммунной системы реципиентов, включая анализ субпопуляций иммунных клеток в центральных и периферических лимфоидных органах с помощью проточной цитометрии. В главе «Обсуждения» приведены результаты обработки и анализа полученных данных, а также их интерпретация с помощью литературных источников. Выводы обоснованы и четко сформулированы. Заключение включает в себя обсуждение итогов, перспектив, приведены рекомендации.

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и отличается целостностью и логичностью структуры. Все разделы исследования логически взаимосвязаны и последовательно раскрывают путь от постановки научной проблемы к получению и анализу конкретных результатов.

Материалы диссертации доложены на российских и международных конгрессах и конференциях. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 6 статьях в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

## **Заключение**

Диссертационная работа Гринько Е.К. «Разработка модели немиелоаблативного кондиционирования при пересадках костного мозга у мышей на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных задач, имеющих существенное значение для иммунологии: доказано, что селективное воздействие на гемопоэтические стволовые клетки обеспечивает частичное освобождение костномозговых клеточных ниш; показаны преимущества использования индуктора апоптоза и моноклональных антител по сравнению с высокой дозой облучения с точки зрения развития РТПХ; разработаны режимы немиелоаблативного кондиционирования, характеризующиеся различиями в уровне гемопоэтического химеризма; доказано, что режим кондиционирования влияет на время выживаемости аллогенных кожных трансплантатов; разработан и апробирован протокол селективного кондиционирования реципиентов на основе облучения и использования моноклональных антител, который сочетает в себе приживание аллогенных тканей и минимальное повреждающее действие на иммунную систему реципиента.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в актуальной редакции), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, протокол № 1 от «18» февраля 2026 г.

Ведущий научный сотрудник  
отделения прогноза эффективности  
консервативного лечения  
МНИОИ имени П.А. Герцена –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России  
д.б.н.

Т.А. Кармакова

Подпись д.б.н. Кармаковой Татьяны Анатольевны «заверяю»:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России  
к.б.н.



Е. П. Жарова

03.03.2026

*Контактная информация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3, тел. +7(495) 150-11-22, e-mail: [contact@nmicr.ru](mailto:contact@nmicr.ru), сайт: [www.mnioi.nmicr.ru](http://www.mnioi.nmicr.ru)*