

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.002.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
«ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «08» апреля 2026 г. № 05/2026

О присуждении Гринько Екатерине Константиновне, гражданство РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка модели немиелоаблативного кондиционирования при пересадках костного мозга у мышей» по специальности «3.2.7. Иммунология» принята к защите 04.02.2026 г. (протокол заседания № 02/2026) диссертационным советом 68.1.002.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России), по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.24; приказ о создании диссертационного совета №206/нк от 14.02.2023 г.

Соискатель Гринько Екатерина Константиновна, 10 июля 1998 года рождения, в 2022 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, ветеринарно-биологический факультет, магистратуру по специальности «06.04.01 Биология». В 2025 году освоила программу подготовки научных и научно-педагогических кадров аспирантуре в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по специальности «3.2.7. Иммунология».

Работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории дифференцировки лимфоцитов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Диссертация выполнена в лаборатории дифференцировки лимфоцитов ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, доцент, Донецкова Альмира Дмитриевна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, лаборатория дифференцировки лимфоцитов, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Андреева Елена Ромуальдовна – доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория клеточной физиологии, ведущий научный сотрудник;

Бигильдеев Алексей Евгеньевич – доктор биологических наук, Центр исследований молекулярных механизмов старения и возрастных заболеваний, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория молекулярной биологии и оптогенетики, старший научный сотрудник,

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Кармаковой Татьяной Анатольевной, доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником отделения прогноза эффективности консервативного лечения, и утвержденном Алексеевым Борисом Яковлевичем, доктором медицинских наук, членом-

корреспондентом РАН, заместителем генерального директора по науке, указала, что: «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 приживление 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»».

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 6 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ общим объемом 67 страниц. В диссертации и автореферате отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях

«Иммунология», «Российский иммунологический журнал». Авторский вклад составляет 76 %.

Основные работы:

1. Динамика восстановления субпопуляций Т-лимфоцитов после действия различных повреждающих агентов / Гринько Е.К., Вериго К.С., Мухина Е.А., Шарова Н.И., Комогорова В.В., Литвина М.М., Марзанова С.Н., Донецкова А.Д., Митин А.Н. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 4. – С. 346-355.

2. Индукция толерантности к аллогенному трансплантату с использованием стратегии смешанного гемопоэтического химеризма: исследования в моделях на крупных лабораторных животных / Никитина О.С., Комогорова В.В., Гринько Е.К., Киреев Б.В., Донецкова А.Д., Митин А.Н. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2025. – Т. 46, № 2. – С.229-242.

На автореферат диссертации поступили отзывы из Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Москва, отзыв составлен доктором медицинских наук, доцентом Топтыгиной Анной Павловной; из Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, отзыв составлен доктором медицинских наук, профессором Киселевским Михаилом Валентиновичем.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их специализацией в области исследований, представленных в диссертационной работе, и отсутствием совместных работ и договорных обязательств с соискателем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана оригинальная научная идея о возможности достижения эффективности аллогенной трансплантации путем управления уровнем гемопоэтического химеризма с помощью воздействия на гемопоэтические стволовые клетки реципиента при селективном кондиционировании;

предложена оригинальная научная гипотеза о прохождении ранними эмигрантами из тимуса реципиента дополнительной отрицательной селекции по минорным антигенам гистосовместимости донора в периферических тканях при индукции толерантности к аллогенному трансплантату;

доказана обратная зависимость уровня гемопоэтического химеризма от дозы тотального облучения при селективном кондиционировании реципиента и при использовании моноклональных антител для подавления реакции отторжения трансплантата перед аллогенной трансплантацией костного мозга;

введено новое понятие «управление уровнем гемопоэтического химеризма», указывающее на возможность варьировать степень воздействия на гемопоэтические стволовые клетки реципиента при разработке немиелоаблативных режимов кондиционирования реципиентов с целью формирования смешанного кроветворения с заданной долей донорских клеток.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана успешность селективного воздействия на гемопоэтические стволовые клетки и Т-клетки реципиента, которое обеспечивает частичное освобождение ниши для донорских гемопоэтических стволовых клеток и подавляет реакцию отторжения аллогенного трансплантата;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс базовых методов иммунологических исследований, в том числе экспериментальных методик для определения уровней химеризма и степени приживления аллогенных трансплантатов;

изложены преимущества использования моноклональных антител против маркеров иммунных клеток для кондиционирования реципиентов;

раскрыты ограничения индукции периферической толерантности, связанные с ответом на минорные антигены гистосовместимости при отсутствии аллореактивного ответа на главные антигены гистосовместимости донора;

изучены особенности восстановления иммунной системы реципиента после использования разработанных режимов кондиционирования реципиента;

проведена модернизация режима немиелоаблативного кондиционирования реципиента с использованием моноклональных антител при одновременном снижении дозы тотального облучения тела или при полной его замене на введение индуктора апоптоза.

Значение полученных результатов для практики подтверждается тем, что:

разработаны несколько режимов немиелоаблативного кондиционирования реципиента, которые могут лечь в основу протоколов аллогенной трансплантации костного мозга и безопасных методов индукции толерантности при трансплантации солидных органов;

определены ключевые факторы, определяющие эффективность селективного кондиционирования реципиента, и возможные проблемы, связанные с развитием хронического отторжения целевого трансплантата в случае формирования низкого уровня гемопоэтического химеризма;

создана модель немиелоаблативного кондиционирования с высокой селективностью, низкой токсичностью и формированием стабильного гемопоэтического химеризма и пожизненным сохранением толерантности к аллогенному трансплантату;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию как самих режимов кондиционирования перед аллогенной трансплантацией костного мозга, так и методов индукции толерантности к аллогенному трансплантату, в основе которых лежит формирование гемопоэтического химеризма.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты работы получены на сертифицированном оборудовании и с использованием методов, адекватных поставленным задачам, показана воспроизводимость результатов исследования в разных условиях;

теория построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с общепринятыми представлениями о роли гемопозитического химеризма в формировании иммунной толерантности;

идея базируется на обобщении передового опыта автора и других исследователей по рассматриваемой тематике;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, как отечественных, так и зарубежных исследований;

установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методы сбора и обработки исходной информации, а также статистические методы исследования; объем проведенных исследований достаточен для выработки обоснованных заключений.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения исследований, непосредственном участии в получении в получении исходных данных и научных экспериментах, их обработке, анализе и интерпретации, а также в подготовке публикаций по теме исследования. Представленное диссертационное исследование полностью написано автором.

Соискатель Гринько Е.К. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

Вопрос: У Вас в практических рекомендациях есть фраза, что в дальнейшем результатом вашей работы будет являться применение этого метода у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, онкологическими заболеваниями, гематологическими заболеваниями. Но путь от мышей к человеку достаточно длинный, хотя они рядом живут с нами. Я так понимаю, что впереди еще нечеловеческие приматы, да, я правильно понимаю? Этот путь тоже предполагается?

Ответ: Да, конечно, предполагается.

Вопрос: Какие сложности Вы видите в этой линии? То есть, Ваши режимы кондиционирования, они подходят для следующей ступени эволюции? Потому что там есть особенности иммунного ответа, врожденного, адаптивного и т.д.

Вопрос: Конечно, для перехода к нечеловеческим приматам эти режимы необходимо немного модифицировать, поскольку приматы, в отличие от линейных виварных мышей, имеют большое количество Т-клеток памяти, которые могут перекрестно реагировать на аллоантигены. И кроме того, получение костного мозга хорошего, чистого качества у приматов чуть более сложнее, чем у мышей.

Вопрос: Скажите, пожалуйста, по венетоклаксу, как Вы его, вводили, я так понял, перорально, в каких дозах и как Вы дозу рассчитывали?

Ответ: Венетоклакс вводили перорально, он продается, производится в таблетках, и мы взяли дозу из литературных источников, т.е. ориентируясь на это, немного ее потитровали, посмотрели на состояние мышей и через зонд суспензию вводили, т.е., таблетку раскрошили.

Вопрос: Скорее всего, все нормально будет, но вот таблетки крошить нельзя, т.е. в ЖКТ препарат может разрушаться, поэтому при крошении имеет смысл пересчитывать дозу с небольшим увеличением, но это, не думаю, что как то влияло.

Ответ: Спасибо.

Вопрос: Вы утверждаете, что полный отказ от облучения –это, конечно, наша святая цель, но он возможен при определенных условиях, какие условия должны быть, чтобы полностью отказаться от облучения? И следующий вопрос про моноклональные антитела, которые Вы широко предлагаете использовать в определенных концепциях. Видели ли Вы какие-то осложнения клинические на мышцах, в данном случае?

Ответ: Начну с конца, с антител. Те антитела, которые представлены в работе, не вызывают каких-то негативных реакций у мышей, в нормальных терапевтических дозировках, которые мы использовали в работе. Полный отказ

от облучения в клинической практике, да. Скорее, это подойдет больше для пациентов не с онкологическими заболеваниями, поскольку при онкологических заболеваниях необходимо получить полный химеризм, чтобы здоровый костный мозг донора заменил больной костный мозг реципиента, поврежденный. Но во всех других случаях и, особенно, при индукции толерантности, при дальнейшей трансплантации тканей и органов полный отказ от облучения имеет место быть, потому что смешанный химеризм – это более предпочтительный вариант в таком случае, поскольку это более низкий риск развития РТПХ и нормальная презентация антигена, поскольку есть клетки антиген-презентирующие, как донорского происхождения, так и реципиентского.

Вопрос: Вами было сделано довольно интересное наблюдение, которое заключалось в том, что практически после всех режимов кондиционирования хуже восстанавливались CD4-клетки и лимфоузлы продемонстрировали свою большую радиочувствительность. На самом деле, есть данные, которые указывают, что и у людей это тоже так, и, таким образом, это прямой мостик нам строит к людям и протоколам немиелоаблативного кондиционирования у людей. В ходе исследования была Вами предпринята попытка погрузиться в механизмы возможные вот этого вот феномена? Почему именно CD4-клетки? Вы сказали, что строма, да, наверное, это связано с радиорезистентностью стромы. Но не может ли это быть связано с какими-то другими факторами, например, с динамикой клеток-предшественников? Вы как-то пытались прояснить для себя этот вопрос, почему именно так и как это может повлиять на протоколы у людей?

Ответ: Да, мы думаем, что все-таки это строма вносит большой вклад в недостаточное восстановление стромы, поскольку лимфоузлы после облучения визуально уменьшаются, т.е. они значительно уменьшаются по сравнению с интактными мышами. И мы видим, что тимус производит достаточное количество Т-клеток, т.е. сопоставимое с интактными мышами, но, при этом, этого почему-то недостаточно для того, чтобы восстановить численность в лимфоузлах, т.е. опять же это указывает на то, что есть какие-то проблемы со стромой и с нишами. Поскольку CD4⁺- и CD8⁺-клетки занимают одну нишу

общую, возможно, CD4 по каким-то причинам проигрывают эту конкуренцию CD8⁺-клеткам.

Вопрос: Первый вопрос будет практический. Антитела, которые вы использовали, были специфические к мышинным? Т.е. у человека и других животных будут другие антитела?

Ответ: Да, конечно, да.

Вопрос: И скажите, пожалуйста, вот у вас в автореферате в списке публикаций есть статья по похожим исследованиям на минипигах. Почему вы их не включили в свою диссертацию?

Ответ: Основная работа в лаборатории ведется на мышах, на минипигах работают наши коллеги, и я просто смогла немного поучаствовать в этом исследовании, и поэтому у меня есть публикация с ними, т.е. я работала с пигами, но при этом я не могу представить все данные по ним, потому что они все-таки не мои, не нашей лаборатории.

Вопрос: Что известно о вкладе клеток стромы костного мозга (реципиента и донора) в успешность приживления костного мозга в изученных вариантах аллогенной трансплантации?

Ответ: К сожалению, в данном исследовании не изучались и это не входило в задачи исследования, но в будущем хотелось бы посмотреть, как МСК влияют на успешность приживления ГСК.

Вопрос: Каковы возможность и перспективы адаптации предложенных подходов в клинике?

Ответ: Да, разработанные режимы кондиционирования можно адаптировать для клиник. Уже проводятся доклинические исследования для антител против CD4⁺-Т-клеток человека, также эффективность антител против CD117, конъюгированных с сапорином, также показывают свою эффективность. Для блокады костимуляции также были разработаны человеческие антитела против CD40L, однако они показали свою тромбообразующую активность и поэтому их сняли с дальнейших исследований, но при этом разработаны

антитела против CD40-молекулы, которые показали свою эффективность в исследованиях на нечеловеческих приматах.

Вопрос: У человека при трансплантации костного мозга учитывают антигенную совместимость по HLA-антигенам. Как это реализуется у животных?

Ответ: Да, у человека осуществляется типирование. У лабораторных мышей, поскольку мы работаем с линейными животными, т.е. они все гомозиготные и все, грубо говоря, одинаковые, мы просто заведомо знаем по данным, которые уже получены, которые предоставляет поставщик мышей, что они принадлежат к разным линиям, и что у них совершенно разный гаплотип. Но при возникновении сомнений в чистоте линии можно дополнительно провести генотипирование и быть уверенным точно.

Вопрос: Почему на рисунках, в которых данные представлены как медиана \pm IQR, нет обозначения достоверных отличий?

Ответ: По поводу достоверности на графиках с химеризмом. Поскольку у доноров по определению не может быть клеток реципиентов и наоборот, и у интактных мышей реципиентской линии не может быть клеток донора, значения будут равны нулю. Сравнительный анализ был, конечно же, проведен, все группы достоверно отличаются по уровню химеризма от контроля, но по совету рецензентов было принято решение не отображать это на графиках, поскольку различия очевидны и хотелось больше показать именно, что химеризм либо есть, либо его нет.

Вопрос: Одной из целей работы была разработка способа кондиционирования пониженной токсичности с целью формирования устойчивого ДХ для приживания аллогенной ткани/органа. ДХ химеризм измеряли в крови на 14-е, 28-е, 56-е и 90-е сутки, хотя мышей выводили из эксперимента только на 180 сутки. И было бы очень любопытно посмотреть, что было с ДХ на +180 день. Это бы позволило установить устойчивость частичного ДХ во времени.

Ответ: Да, действительно на 180-е сутки уже не смотрели химеризм в крови, а только посмертно в лимфоидных органах, обязательно это учтем и в следующий раз будем смотреть в динамике и после 90-х суток, на 120-е, на 150-е и на 180-е сутки, чтобы именно проследить, в какой момент количество донорских клеток, если химеризм нестабильный, начинает снижаться.

Вопрос: ГСК – достаточно гетерогенная и редкая клеточная субпопуляция КМ. Различные исследователи придерживаются различных критериев ГСК по их поверхностному фенотипу. Минимальным считается фенотип LSK – Lin⁻Sca-1⁺c-Kit⁺-клетки. В представленной работе для оценки ГСК использовалось только антитела к CD34 или только антитела к CD117 (c-Kit), как способ избавления от ГСК реципиента. Почему выбор пал именно на это антитело?

Ответ: Да, антитела против CD117. Да, ГСК в этой работе технически не было возможности оценить по Sca-1- и CD117-гейту и поэтому оценивали только по CD34, и неверно я их назвала ГСК, хотя это уже более поздние предшественники гемопоэтических клеток у мышей, в отличие от человека. И для истощения почему использовались только CD117, потому что в работах в целом была показана эффективность этих антител, и в дальнейшем хотелось бы еще больше повысить эффективность истощения ГСК с помощью добавления антител против CD47, которые, как показано в работах других исследователей, может потенциально усиливать клиренс ГСК.

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 научных задач, имеющих значение для иммунологии: разработаны новые режимы немиелоаблативного кондиционирования реципиентов, способствующие формированию гемопоэтического химеризма после трансплантации аллогенного костного мозга с последующей индукцией иммунной толерантности к трансплантату кожи; обоснована связь между режимом кондиционирования и успешностью

приживления аллотрансплантата кожи; представлены данные о восстановлении иммунной системы реципиентов при использовании режимов кондиционирования, включающих в себя тотальное облучение тела или исключаяющих его; полученные модели могут в перспективе могут быть использованы в доклинических исследованиях на крупных животных.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.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».

На заседании 08.04.2026 г. диссертационный совет принял решение: за решения актуальных научных задач, имеющих существенное значение для иммунологии, присудить Гринько Е.К. ученою степень кандидата биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук по специальности «3.2.7. Иммунология», участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Зам. председателя диссертационного совета

д. биол. наук, профессор

 А.В. Филатов

Ученый секретарь диссертационного совета

д. биол. наук





И.П. Шиловский

09.04.2026 г.