

УТВЕРЖДАЮ  
Директор Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
«Государственный научный центр  
«Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства,  
д.м.н., проф., академик РАН  
М.Р. Хаитов

« 15 » \_\_\_\_\_ 2025 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства о соответствии  
диссертации критериям, установленным в соответствии с Федеральным  
законом от 23.08.1996 № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-  
технической политике»**

Диссертация «Разработка модели немиелоаблативного кондиционирования при пересадках костного мозга у мышей» по специальности «3.2.7. Иммунология» выполнена на базе лаборатории №42 Дифференцировки лимфоцитов Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

Соискатель Гринько Екатерина Константиновна, 10.07.1998 года рождения, в 2022 году окончила магистратуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», ветеринарно-биологический факультет, по специальности «06.04.01 Биология». С 2022 по 2025 год обучалась в очной аспирантуре по специальности «3.2.7. Иммунология» в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. В период подготовки диссертации работала в должности младшего научного сотрудника в

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

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

Слушали:

1. Выступление Гринько Е.К. об основных результатах диссертационной работы.
2. Выступление рецензента д.м.н. Пащенко М.В.
3. Выступление рецензента д.б.н. Филатова А.В.

По результатам рассмотрения диссертации принято следующее

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

#### **Актуальность исследования**

На сегодняшний день трансплантация аллогенного костного мозга (ТКМ) или гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из методов лечения гематологических заболеваний, некоторых солидных опухолей и ряда аутоиммунных заболеваний. Также ТГСК может приводить к формированию устойчивой иммунной толерантности – состояния, характеризующегося отсутствием реакции отторжения со стороны иммунной системы реципиента против антигенов донора, что создает условия для успешного приживления трансплантата и, потенциально, других тканей от того же донора.

Проведение ТКМ сопряжено с необходимостью предварительного кондиционирования, направленного на эрадикацию собственного костного мозга реципиента. В настоящее время в основе большинства режимов кондиционирования лежит применение высокодозной химиотерапии и/или тотального облучения тела, обладающих выраженной цитотоксичностью и

низкой селективностью. Неспецифичность этих методов обуславливает развитие тяжелых побочных эффектов, включая глубокую иммуносупрессию с последующим риском оппортунистических инфекций, отдаленные онкологические риски и развитие аутоиммунных заболеваний.

В связи с этим особую актуальность приобретает разработка селективных и малотоксичных протоколов кондиционирования реципиентов. Перспективной альтернативой выступают режимы на основе моноклональных антител (МАТ), которые селективно элиминируют заданные субпопуляции клеток без побочных эффектов, свойственных для химио- и радиотерапии. В качестве мишеней используются маркеры ГСК (с-Kit/CD117), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) и NK-клеток (CD122), а также молекулы межклеточного взаимодействия, такие как CD40L и CD47. Показано, что такое кондиционирование реципиентов обеспечивает безопасное приживание ГСК не только от гаплоидентичных, но и от полностью МНС-несовместимых доноров, что представляет актуальность для индукции иммунной толерантности в трансплантологии.

#### **Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности**

Тема диссертации полностью соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» (Направления исследований: №1 – Фундаментальные исследования, посвященные изучению строения, и функционирования иммунной системы, ее онто- и филогенеза; №4 – Исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах (регенерации, репродукции, старении, нейроэндокринных взаимодействиях, взаимодействии с микробиомом и др.); №7 – Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий).

#### **Степень разработанности темы исследования**

Исследование трансплантационного иммунитета и индукции специфической толерантности остается проблемой современной иммунологии. Создание устойчивой иммунной толерантности к аллогенному трансплантату без применения пожизненной иммуносупрессии представляет собой сложную научно-практическую задачу, в рамках которой были детально изучены фундаментальные механизмы формирования иммунной толерантности, установлены принципы развития костномозгового химеризма, оптимизированы протоколы кондиционирования реципиентов и разработаны стратегии посттрансплантационной иммуносупрессии. Накоплен значительный объем данных, касающихся ограничений и побочных эффектов различных методов миелоабляции и иммуносупрессивной терапии. Несмотря на существенный прогресс в понимании базовых механизмов, применение этих знаний в клиническую практику остается ограниченной: на сегодняшний день не разработано широко применимых клинических протоколов, позволяющих добиться долговременного приживания аллогенных трансплантатов без риска развития РТПХ, отторжения трансплантата, токсических осложнений кондиционирования и необходимости пожизненной иммуносупрессии.

### **Цель исследования**

Разработка модели немиелоаблативного кондиционирования с использованием моноклональных антител для трансплантации аллогенного костного мозга на мышах.

### **Задачи исследования:**

1. Разработать безопасные режимы кондиционирования перед аллогенной трансплантацией костного мозга у мышей.

2. Оценить частоту формирования химеризма у реципиентов после аллогенной трансплантации костного мозга на фоне разработанных режимов кондиционирования.

3. Провести сравнительный анализ уровня донорского химеризма в крови и лимфоидных органах у реципиентов после трансплантации костного при разных режимах кондиционирования.

4. Провести сравнительную оценку темпов и полноты восстановления иммунной системы после применения разработанных режимов кондиционирования мышей и последующей пересадки костного мозга.

5. Оценить формирование иммунной толерантности к аллогенному трансплантату у реципиентов по выживаемости кожного лоскута от мышей-доноров костного мозга при разных режимах кондиционирования.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Представленные режимы немиелоаблативного кондиционирования реципиентов по-разному влияют на характер приживления донорских гемопоэтических клеток у мышей: при сублетальном облучении формируется полный донорский химеризм, при сочетании облучения и моноклональных антител или моноклональных антител и препарата-индуктора апоптоза формируется смешанный химеризм.

2. Режим кондиционирования реципиента влияет на время выживаемости аллогенных кожных трансплантатов в зависимости от степени воздействия на периферические Т-клетки.

3. Режим кондиционирования реципиента, основанный на использовании облучения и моноклональных антител, обеспечивает приживление донорских гемопоэтических стволовых клеток и характеризуется наименьшим воздействием на процессы восстановления иммунной системы.

## **Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России**

Диссертационная работа «Разработка модели немиелоаблативного кондиционирования при пересадках костного мозга у мышей» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ, проводимых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Диссертационная работа была проведена в рамках работы целевой поисковой лаборатории иммунологии Фонда перспективных исследований по договору № 6/129/2018-2019.

Тема диссертации утверждена на заседании секции № 3 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, протокол №4 от 26.10.2022 г.

## **Основные результаты диссертационной работы**

В рамках проведенного исследования были разработаны протоколы немиелоаблативного кондиционирования реципиентов перед трансплантацией костного мозга. Были получены значимые результаты, касающиеся создания костномозгового химеризма для индукции иммунной толерантности. Для сравнения изучались разные режимы кондиционирования, включающие в себя сублетальное облучение или использование моноклональных антител для деплеции целевых субпопуляций, а также препарата-ингибитора Vcl-2 белка, который вызывает апоптоз. Использование этих селективных агентов позволяет уменьшить дозу облучения тела или полностью отказаться от него, т.к. использование облучение всего тела в таких дозах более крупных организмов представляется технически сложным. Оценена эффективность каждого из представленных режимов кондиционирования по частоте возникновения и уровню костномозгового химеризма.

Показано, что уровень химеризма среди Т-лимфоцитов, которые непосредственно участвуют в отторжении трансплантата, связан с характером приживления кожного аллотрансплантата: при количестве Т-клеток донора менее 50% в крови реципиента, кожные аллогенные трансплантаты приживаются менее эффективно, подвергаясь хроническому или острому отторжению. Этот вывод имеет практическое значение для прогноза выживаемости трансплантата.

Проведена комплексная сравнительная оценка эффективности разработанных режимов кондиционирования между собой по уровню и стабильности донорского химеризма, степени восстановления иммунной системы и способности индуцировать толерантность к аллогенному кожному трансплантату. Установлено, что режимы кондиционирования, которые включают в себя облучение 4,5 Гр, 3 Гр или 1,5 Гр позволяют достичь устойчивого смешанного или полного донорского химеризма, но с разной эффективностью индуцируют длительную иммунную толерантность к антигенам донора. Режим без облучения обеспечивает формирование смешанного химеризма, но не индуцируют иммунную толерантность к кожным аллотрансплантатам.

Важным достижением является расширение показаний к применению индуктора апоптоза и доказательство его эффективности в качестве ключевого компонента режима кондиционирования для индукции трансплантационной толерантности в экспериментальной модели.

Детально изучено восстановление иммунной системы реципиентов после различных режимов кондиционирования, выявлена повышенная чувствительность CD4<sup>+</sup>-Т-клеток к иммуносупрессивным воздействиям по сравнению с CD8<sup>+</sup>-Т-клетками, что выражено в более медленном восстановлении этой субпопуляции. Установлено, что сублетальные дозы облучения приводят к избирательному нарушению восстановления Т-клеточного звена в лимфоузлах без существенного влияния на тимус,

костный мозг и селезенку. Показано, что восстановление численности субпопуляции Т-клеток происходит без конверсии фенотипа наивных клеток в фенотип клеток памяти. Полученные данные углубляют понимание механизмов восстановления иммунной системы и формируют научную основу для оптимизации протоколов кондиционирования.

Разработанные протоколы кондиционирования реципиентов представляют собой менее токсичную альтернативу традиционным методам и открывают перспективы для создания новых подходов к аллогенной трансплантации, направленных на минимизацию рисков РТПХ, токсических осложнений и отторжения трансплантата. Предложенная стратегия является основой для разработки протоколов аллотрансплантации солидных органов без пожизненной иммуносупрессии.

#### **Достоверность результатов диссертационной работы**

Достоверность представленных результатов определяется четко сформулированными целью и задачами, планом исследования, достаточным для статистического анализа количеством наблюдений, использованием статистических методов исследования, адекватных поставленным задачам. Приведённые в диссертации данные получены с использованием современного оборудования, прошедшего своевременную поверку и зарегистрированного в реестре средств измерения. В ходе работы были применены адекватные методы математической статистики. Установлено, что результаты диссертационной работы являются достоверными.

#### **Научная новизна работы**

Впервые разработана и экспериментально апробирована новая стратегия немиелоаблативного кондиционирования реципиентов перед аллогенной трансплантацией костного мозга. Она основана на сочетанном применении подобранной комбинации моноклональных антител и индуктора

апоптоза. Данный подход является инновационной альтернативой стандартному сублетальному облучению.

Впервые в практике экспериментальной трансплантологии проведена комплексная сравнительная оценка эффективности кондиционирования индуктором апоптоза и комбинацией моноклональных антител в сопоставлении с классическим режимом на основе сублетального облучения. Критериями оценки послужили уровень и стабильность донорского химеризма, динамика восстановления иммунной системы и индукции толерантности.

Установлено, что разработанные режимы кондиционирования позволяют достичь устойчивого смешанного или полного донорского химеризма и индуцировать длительную иммунную толерантность к антигенам донора, что подтверждается долгосрочным приживлением кожного аллотрансплантата.

Расширены показания к применению индуктора апоптоза и доказана его эффективность в качестве ключевого компонента режима кондиционирования для индукции трансплантационной толерантности в экспериментальной модели на мышах.

### **Теоретическая значимость работы**

Получены новые фундаментальные данные о корреляции между уровнем донорского химеризма, эффективностью реконституции иммунной системы и степенью периферической толерантности к аллогенным трансплантатам. Установлены причинно-следственные связи между режимом кондиционирования, глубиной деплеции собственных гемопоэтических клеток реципиента и успешным приживлением донорских стволовых клеток, что вносит вклад в понимание механизмов функционирования костномозговых клеточных ниш. Кроме того, доказана принципиальная возможность использования ингибиторов апоптоза (венетоклакса) не только в

онкогематологии, но и в качестве иммуномодулирующего агента в трансплантологии для преодоления гистонесовместимости.

Установлено, использование сублетального облучения характеризуется формированием полного костномозгового химеризма, а режим кондиционирования без облучения характеризуется низким уровнем химеризма. Изучено восстановление иммунной системы реципиентов после применения разных режимов кондиционирования. Показано, что субпопуляция CD4<sup>+</sup>-Т-клеток является более чувствительной у мышей по сравнению с субпопуляцией CD8<sup>+</sup>-Т-клеток после кондиционирования и последующей ТКМ. Кроме того, продемонстрирована избирательная радиочувствительность лимфоузлов по сравнению с тимусом, селезенкой и костным мозгом при сублетальном облучении 4,5 Гр и 3 Гр. Полученные результаты способствуют углублению знаний о механизмах восстановления иммунной системы после кондиционирования и трансплантации аллогенного костного мозга, а также обеспечивают формирование научной базы для оптимизации протоколов кондиционирования и расширяет возможности применения трансплантации аллогенного костного мозга для индукции иммунной толерантности.

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

Разработанные экспериментальные протоколы немиелоаблативного кондиционирования перед трансплантацией аллогенного костного мозга характеризуются меньшей токсичностью к кондиционированию, по сравнению с традиционными способами кондиционирования, такие как специфические моноклональные антитела и препарат-индуктор апоптоза. Использование моноклональных антител против CD40L и CD8 в дополнение к тотальному облучению тела в дозе 3 Гр обеспечивает приживание аллогенного костного мозга и формирование смешанного костномозгового химеризма с преобладанием клеток донора в миелоидной и лимфоидной

линии дифференцировки клеток у реципиентов. Использование антител для блокады костимуляции, облучения в дозе 1,5 Гр и венетоклакса приводит к формированию стабильного многолинейного смешанного химеризма у 90% реципиентов. Кроме того, показано, что при полном отказе от облучения и использовании моноклональных антител против CD117, CD40L, CD8, CD4 и венетоклакса для подавления иммунного ответа, формируется смешанный костномозговой химеризм у 70% реципиентов на более низких уровнях по сравнению с режимами кондиционирования, включающими в себя облучение.

Разработанные протоколы кондиционирования реципиентов представляют собой перспективную и менее токсичную альтернативу традиционным методам на основе сублетального облучения и высокодозной химиотерапии для получения химерных животных в доклинических исследованиях.

Полученные результаты имеют практическое значение для индукции иммунной толерантности к аллогенным тканям и органам. Режимы кондиционирования, которые включают в себя только тотальное облучение тела в дозе 4,5 Гр или тотальное облучение тела в дозе 3 Гр и моноклональные антитела, обеспечивают индукцию иммунной толерантности к кожному аллотрансплантату. Напротив, режим кондиционирования с применением венетоклакса, блокады костимуляции в виде моноклональных антител против CD40L и облучения 1,5 Гр, не обеспечивает условий, достаточных для индукции толерантности к кожному аллотрансплантату. Также режим кондиционирования, исключающий облучение и основанный на введении моноклональных антител и венетоклакса, не приводит к индукции иммунной толерантности к кожному аллотрансплантату у реципиентов.

Впервые была проведена сравнительная оценка восстановления иммунной системы реципиентов после сублетального облучения в дозе 4,5

Гр, приводящего к формированию полного костномозгового химеризма, и после сниженной дозы облучения 3 Гр и 1,5 Гр и/или использования селективных агентов, приводящих к формированию смешанного химеризма. Установлено, что из представленных режимов кондиционирования только режимы с облучением 4,5 Гр оказывают существенного влияния на костный мозг, тимус и селезенку реципиентов, а также облучение в дозе 4,5 Гр и 3 Гр негативно влияет на восстановление Т-клеточного звена иммунной системы в лимфоузлах реципиентов.

Показано, что дополнительная трансплантация аллогенного тимуса от того же донора, что и донор костного мозга, не оказывает значимого влияния на восстановление иммунной системы реципиента. Однако трансплантация аллогенного тимуса продемонстрировала, что вновь образующиеся предшественники Т-клеток в условиях полного химеризма предпочтительно выбирают донорский тимус для дальнейшего развития и дифференцировки по сравнению с собственным тимусом реципиента.

Предложенные протоколы кондиционирования, приводящие к установлению смешанного химеризма, открывают перспективы для расширения применения трансплантации костного мозга не только для терапии заболеваний, но и для создания иммунной толерантности. Эти протоколы связаны с минимальным риском развития РТПХ, токсических осложнений кондиционирования и отторжения трансплантата. Предложенная стратегия создания устойчивого химеризма и специфической толерантности является основой для разработки протоколов трансплантации солидных органов без необходимости пожизненной иммуносупрессии и строгого подбора полностью HLA-идентичных пар донор-реципиент, что может значительно расширить пул доноров.

Таким образом, данное исследование вносит значительный вклад как в развитие фундаментальной иммунологии и трансплантологии, так и в создание новых терапевтических стратегий. Ценность научных работ

аспиранта заключается в получении новых знаний об индукции иммунной толерантности и восстановлении иммунной системы после разных режимов кондиционирования.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Предметом дальнейших исследований является усовершенствование описанных в работе режимов кондиционирования с полным исключением тотального облучения. Этого можно достичь, например, за счет включения моноклональных антител против CD47, молекулы, защищающей клетки от фагоцитоза, что потенциально усилит клиренс ГСК реципиента макрофагами и увеличит количество доступных ниш в костном мозге для донорских гемопоэтических стволовых клеток. Необходимо изучение селективного подавления иммунного ответа на аллоантигены, включая таргетное подавление иммунного ответа против минорных антигенов гистосовместимости и применение блокады ко-стимулирующих сигналов в день трансплантации кожи для ингибирования активации аллореактивных Т-клеток на периферии.

Кроме того, возможны следующие перспективы для разработки: добавление моноклональных антител против молекулы Thy1.2 и NK-клеток для усиления деплеции целевых популяций; изучение феномена расщепленной толерантности через проведение сочетанной трансплантации кожных лоскутов и других солидных органов для оценки индукции толерантности к разным типам тканей.

Особую важность представляет молекулярно-генетическое исследование аллотрансплантатов кожи для обнаружения донорских клеток в случаях отсутствия визуальных признаков приживления. Перспективным представляется исследование молекулярных основ повышенной чувствительности CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов к кондиционированию и анализ

механизмов избирательного повреждения архитектоники лимфатических узлов при различных режимах кондиционирования.

Оценка долгосрочной безопасности кондиционирования без облучения, включая мониторинг риска инфекционных осложнений, аутоиммунных патологий и отдаленного онкогенеза также является важным направлением дальнейших исследований. Реализация указанных направлений позволит существенно продвинуться в разработке безопасных и эффективных протоколов индукции трансплантационной толерантности.

### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

По основным материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

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. К-2

2. **Гринько, Е.К.** Усиление гомеостатической пролиферации Т-лимфоцитов после введения циклофосфана у мышей линии C57BL/6 / **Гринько Е.К.**, Марзанова С.Н., Донецкова А.Д. – Текст: непосредственный// Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 37-46.

3. Роль блокаторов костимуляции в трансплантологии: от эксперимента к клинике / **Гринько Е.К.**, Донецкова А.Д., Варлачев А.В., Митин А.Н. – Текст: непосредственный// Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 5 – С. 626-639. К-2

4. **Гринько, Е.К.** Основные подходы к применению моноклональных антител в иммунотерапии злокачественных новообразований / Гринько Е.К., Донецкова А.Д. – Текст: непосредственный// Иммунология. – 2024. – Т. 45, № 3. – С. 355-366. К-2

5. 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. К-2

6. Исследование гемограммы и субпопуляционного состава лимфоцитов крови у минипигов после кондиционирования облучением, трансплантации аллогенного костного мозга и васкуляризированного композитного аллотрансплантата / Донецкова А.Д., Муравская М.П., Николаев И.М., Котский М.А., Ткачук Ю.В., Соколова О.Н., Бондаренко А.В., **Гринько Е.К.**, Никитина О.С., Донецков А.Д., Митин А.Н. – Текст: непосредственный// Иммунология. – 2025. – Т. 46, № 5. – С.586-598. К-2

**Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на конгрессах и конференциях:**

1. Научная школа-конференция «Молекулярные механизмы иммунитета и других физиологических процессов» (Сочи, Российская Федерация, 14-16 декабря 2023 г.).

2. Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии ИМАС-24 (Москва, Российская Федерация, 28-29 ноября 2024 г.).

3. Школе по аллергологии и иммунологии им. академика Р.М. Хаитова (Москва, Российская Федерация, 6-7 марта 2025 г.).

**Ученый 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 гемопоэтического 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.

**Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации:**

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

**Соответствие диссертации предъявляемым требованиям и рекомендация к защите**

Диссертация 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» охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что поддерживается наличием соответствующего методологически обоснованного плана научного исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов.

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и содержит 32 рисунка и 13 таблиц. Диссертация оформлена в традиционном стиле и включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений» и «Список литературы». Библиография включает 105 источников, в том числе 8 отечественных и 97 зарубежных.

Диссертационная работа соответствует специальности «3.2.7. Иммунология», по которой она рекомендуется к защите.

**Исходя из вышеперечисленного, постановили:**

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 гемопоезического 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 исключаящих его; полученные модели могут в перспективе могут быть использованы в доклинических исследованиях на крупных животных.

Таким образом, диссертация соответствует критериям, установленным в соответствии с Федеральным законом от 23.08.1996 №127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике».

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в ред. постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, 26.01.2023 г. № 101, 18.03.2023 г. № 415, 26.10.2023 г. № 1786, от 26.01.2023 г. № 101, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 № 1382) и может быть представлена к защите в диссертационном совете.

Заключение принято на заседании секции № 1 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России 25 сентября 2025 года. Присутствовало на заседании 11 членов секции, в том числе 6 докторов наук и 5 кандидатов наук по специальности рассматриваемой диссертации «3.2.7. Иммунология». Результаты голосования: «за» - 11 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол № 5 от 25 сентября 2025 года.

Председатель аттестационной комиссии,  
председатель секции №1  
Ученого совета, к.м.н.

Мартынов А.И.

Секретарь аттестационной комиссии,  
секретарь секции №1  
Ученого совета

Малкина Е.Ю.

