

## Отзыв

на автореферат диссертации Почтаря Евгения Владимировича «Экспрессия В-клеточных маркеров ROR-1, CD180 и значение субпопуляций Т-лимфоцитов и натуральных киллеров в оценке течения хронического лимфолейкоза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

Диссертационная работа Почтаря Е.В. посвящена проблеме поиска новых диагностических маркеров, сохраняющих стабильную экспрессию, как в дебюте, так и в ходе лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом с целью использования их в оценке остаточной опухолевой популяции, а также проблеме изучения субпопуляционного состава Т-, НК-клеток и моноцитов, что позволит оценить состояние иммунного статуса пациентов до начала и после проведения иммунохимиотерапии.

В исследованиях, проведенных автором, показано, что экспрессия маркера ROR-1 определялась на 100,0% опухолевых В-лимфоцитов, в то время как экспрессия CD180 переменна и выявлялась в 52% случаев ХЛЛ. Оценка стабильности экспрессии ROR-1 на фоне проводимой терапии, показала отсутствие изменений ( $r=0,9174$ ), что позволяет рекомендовать этот маркер для детекции минимальной остаточной болезни при ХЛЛ.

Сравнение двух подходов в иммунофенотипической оценке минимальной остаточной болезни при ХЛЛ – стандартизованного (ERIC) и набора Duga Clone (BC), включающего ROR-1, показало их высокую корреляцию ( $r=0,9936$ .) Использование маркера ROR-1 для оценки МОБ ХЛЛ упрощает проведение иммунофенотипического исследования, позволяет отказаться от оценки клональности В-лимфоцитов по рестрикции легких цепей, что делает возможным рекомендовать данный метод для рутинной практики в клинко-диагностических лабораториях медицинских организаций.

Автором изучен субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и моноцитов и показано изменение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и НК-клеток в дебюте заболевания и в ходе лечения различными схемами терапии. Установлены особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и НК клеток, которые свидетельствуют об активации иммунной системы при ХЛЛ. У пациентов с первично выявленным ХЛЛ по сравнению с контролем отмечается достоверное увеличение абсолютного числа Т-лимфоцитов ( $p < 0,0001$ ), Т-хелперов ( $p < 0,0001$ ) за счет Т-хелперов памяти ( $p < 0,0001$ ), цитотоксических Т-клеток ( $p < 0,0001$ ), активированных Т-лимфоцитов с маркерами ранней ( $p < 0,0001$ ) и поздней активации ( $p < 0,0001$ ). Значительное увеличение абсолютного числа регуляторных Т-лимфоцитов ( $p = 0,0109$ ), субпопуляции TCR $\gamma\delta$ -Т-клеток ( $p = 0,0003$ ) и НК-клеток ( $p < 0,0001$ ) возможно отражает их противоопухолевую активность. Автором показано, что у пациентов, находящихся на терапии ибрутинибом отмечалось снижение количества активированных Т-лимфоцитов ( $p < 0,0001$ ), наивных Т-хелперов, TCR $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов ( $p < 0,0001$ ). Анализ изменений абсолютного числа регуляторных Т-клеток показал положительную динамику их снижения при использовании ибрутиниба, что свидетельствует о повышении противоопухолевого ответа.

Впервые изучен субпопуляционный состав моноцитов у пациентов ХЛЛ и доказано значение использования абсолютных показателей в интерпретации результатов, которые были сравнимы с таковыми у доноров. Автором показано, что у пациентов отмечалось снижение относительного числа классических моноцитов (MO1) и увеличение неклассических моноцитов (MO3) у пациентов ХЛЛ, находящихся на терапии, не содержащей ибрутиниб, по сравнению с контролем и другими группами пациентов ХЛЛ ( $p = 0,0003$ ,  $p = 0,0019$ ,  $p = 0,017$  и  $p = 0,0025$ , соответственно и  $p = 0,0026$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0002$  и  $p = 0,0001$ , соответственно), а также увеличение процента промежуточных форм моноцитов (MO2) во всех исследуемых группах по отношению к донорам ( $p = 0,0234$ ,  $p = 0,0051$ ,  $p = 0,0061$  и  $p = 0,0332$ ,

соответственно). Однако, анализ абсолютных значений субпопуляций моноцитов периферической крови при ХЛЛ не выявил достоверных различий с контрольной группой и между анализируемыми подгруппами пациентов.

Обоснованность и достоверность положений диссертации базируется на большом фактическом материале, применении современных информативных методов исследований, статистической обработке полученных результатов.

В целом, по представленному автореферату замечаний нет.

Научная и практическая ценность данной работы соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 18 марта 2023 г. №415), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Почтарь Евгений Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Кандидат медицинских наук, доктор биологических наук, заведующий отделением клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Л.Ю. Гривцова

Подпись Л.Ю. Гривцовой заверяю

Ученый секретарь МРНЦ им. А.Ф. Цыба –

Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



В.А. Петров

«16» января 2024 года