

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Паровичникова Елена Николаевна



2025 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Степанян Нары Гарегиновны на тему «Оптимизация методов мобилизации и сбора периферических стволовых клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.28. Гематология и переливание крови.**

#### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Степанян Н.Г. посвящена актуальной проблеме клинической трансфузиологии - улучшения качества мобилизации и аферез гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями, разных возрастных групп.

Проведение высокодозного блока химиотерапии и лучевой терапии с целью максимальной элиминации опухолевой массы входит в протоколы терапии ряда злокачественных новообразований. Заготовка клеточного трансплантата имеет ключевую роль в процессе аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Основной задачей режима мобилизации стволовых клеток крови является достижение необходимого количества стволовых CD34+ клеток в трансплантате, которое обеспечивает восстановление гемопоэза после высокодозной химиотерапии. В клинической практике для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток применяют гранулоцитарный - колониестимулирующий фактор в стандартных или эскалированных дозах как в монорежиме, так и совместно с химиопрепаратами, а также в комбинации с антагонистом рецептора chemokine receptor type 4- плериксафором. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, ограничивающие применение в педиатрической практике.

В настоящее время отсутствует стандартный протокол стимуляции и афереза гемопоэтических стволовых клеток, с установленными оптимальными режимами и дозировками препаратов во временных рамках и с указанием контрольных точек лабораторного скрининга прироста CD34+ клеток. Необходимо определение критериев эффективности стимуляции для предлеченных пациентов и разработка шкалы оценки эффективности сбора стволовых клеток, что делает эту тему актуальной.

### **Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Степанян Н.Г. соответствует шифрам научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.28. Гематология и переливание крови и имеет непосредственную связь с направлениями в онкологии и гематологии - улучшение качества мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями с помощью прогностических математических моделей

### **Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В настоящей работе впервые в Российской Федерации разработан алгоритм индивидуального протокола мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями шести возрастных групп

на основании изучения факторов, наиболее значимо влияющих на их эффективность. Впервые был проведен сравнительный анализ эффективности четырех режимов мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей шести возрастных групп и определены критерии включения пликсафора как в стандартных, так и редуцированных дозах. Впервые изучена возможность технической оптимизации режима сепарации клеток в зависимости от уровня CD34+ клеток в день афереза. Впервые оценено влияние предшествующих курсов химиотерапии и лучевой терапии на эффективность мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток с помощью математической модели.

### **Достоверность выводов и результатов исследования**

Достоверность результатов исследования подтверждается большим объемом пациентов (230 пациентов, получивших 257 режимов мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток). Проведено наблюдение за всеми группами больных, с оценкой эффективности мобилизации и афереза у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями. Проводилась оценка лабораторного мониторинга на этапе стимуляции и сбора клеточного продукта, а затем все данные обработаны современными методами статистического анализа, что делает данную исследовательскую работу достоверной с точки зрения доказательной медицины.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата), отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова, централизованного научно-клинического лабораторного отдела консультативно-диагностического центра, отделения переливания крови, отделения обработки, криоконсервирования и хранения костного мозга и гемопоэтических стволовых

клеток ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 25 марта 2025 года.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные данные апробируют новые математические модели прогнозирования успешной мобилизации и афереза, которые могут в зависимости от результата помочь в выборе оптимального режима мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.

По результатам исследования получены новые фундаментальные данные, которые в перспективе могут быть использованы в разработке и совершенствовании протоколов мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Научные положения и выводы работы Степанян Н.Г. представляют интерес для специалистов в области детской онкологии, гематологии, педиатрии, онкологии. Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс и используются в программах обучения ординаторов, аспирантов, врачей-курсантов на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практической работе клинических отделений научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автором лично или при непосредственном участии проведен сбор материала, анализ и его статистическая обработка, подготовлены к публикации статьи по теме проведенной работы, оформлены рукопись и автореферат.

## **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложение. Объем работы составляет 157 страниц текста. Работа иллюстрирована 7 рисунками, 28 таблицами.

Во введении обоснованы актуальность работы, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимости, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В главе «Обзор литературы» приведены современные данные о проблеме мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и технических особенностях афереза у детей. Сведения главы четко отражают состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования. Обзор литературы включает актуальные данные об этиологии гемопоэза, технических особенностях афереза и осложнениях с которыми сопряжена подготовка клеточного продукта.

В главе «Материалы и методы» описаны характеристики пациентов, полностью и развернуто приведен протокол терапии с определением количества предшествующего лечения, аспекты технических критериев сбора, приведены принципы статистической обработки результатов.

В главе «Результаты» представлены данные, отражающие существенное прогностическое значение индивидуализированного протокола мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, в системе оптимизации качества мобилизации, с подбором наиболее оптимального режима мобилизации. Каждая подглава включает выводы, суммирующее основные результаты научной работы.

В «Заключении» приведены обобщающие данные диссертационной работы, в «Выводах» отражены основные результаты. Список литературы включает 166 источников, 14 отечественных и 152 зарубежных.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

По материалам диссертации опубликованы 6 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. О результатах исследования были доложено на российских и международных конференциях.

### **Замечания по диссертации**

Существенных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет. Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы.

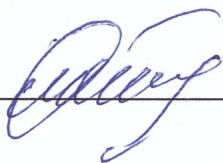
### **Заключение**

Диссертационная работа Степанян Нары Гарегиновны на тему «Оптимизация мобилизации и сбора периферических стволовых клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Варфоломеевой Светланы Рафаэлевны и кандидата медицинских наук Киргизова Кирилла Игоревича, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями. По своей актуальности, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация Степанян Н.Г. соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2024 года № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Степанян Н.Г., заслуживает присуждения ученой

степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №12 от «21» июля 2025 г.).

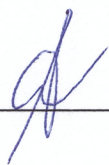
Врач-гематолог отделения химиотерапии  
лимфатических опухолей с блоком  
трансплантации костного мозга и гемопоэтических  
стволовых клеток с дневным стационаром  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,  
Доктор медицинских наук (14.01.21- Гематология и переливание крови)



Магомедова Аминат Умарасхабовна

« 21 » июля 2025 г.

Заведующий отделом клеточной и иммунной терапии  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России/  
Кандидат медицинских наук (14.01.12 – Онкология)



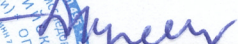
Алешина Ольга Александровна

« 21 » июля 2025 г.

Подписи д.м.н. Магомедовой А.У. и к.м.н. Алешиной О.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кандидат медицинских наук



Джулакян Унан Левонович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), 125167, Россия, г. Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4., Тел. +7 (800) 775-05-82, director@blood.ru