



УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по  
поликлинической работе  
ГУ «РНЦ РМиЭЧ»

А.В. Жарикова

4 декабря 2025 года

## ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» на диссертацию Лях Елены Геннадьевны «Факторы прогноза эффективности заготовки концентрата гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови и мезенхимальных стволовых клеток плаценты для клинического применения», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови (биологические науки) в совет по защите диссертаций Д 03.11.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

В соответствии с п. 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 №180), п.п. 38, 44, 45 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 №19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 19.08.2022 №2), на основании решения совета по защите диссертаций Д 03.11.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» от 10.11.2025 в соответствии с приказом директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (далее – ГУ «РНЦ РМиЭЧ») от 24.11.2025 № 488-од, проведено расширенное заседание Ученого совета (научное собрание, протокол № 11) при участии членов Ученого совета ГУ «РНЦ РМиЭЧ», сотрудников отраслевой лаборатории научно-диагностических исследований, сотрудников отделений: отделения аллергологии и иммунопатологии, онкологического гематологического отделения для детей и гематологического отделения для взрослых, хирургического отделения (трансплантации,

реконструктивной и эндокринной хирургии), гинекологического отделения, отделения ультразвуковой диагностики, по обсуждению диссертации Лях Елены Геннадьевны «Факторы прогноза эффективности заготовки концентрата гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови и мезенхимальных стволовых клеток плаценты для клинического применения», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови (биологические науки).

Председатель научного собрания: заместитель директора по научной работе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н., профессор Мицура Виктор Михайлович.

Эксперт по диссертации: врач аллерголог-иммунолог (заведующий) отделения аллергологии и иммунопатологии ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.б.н., доцент Саливончик Андрей Павлович.

Секретарь: ученый секретарь ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.б.н. Веялкина Наталия Николаевна.

На заседании присутствовал 31 человек, из них: докторов медицинских наук 2 человека, докторов биологических наук 1 человек, кандидатов медицинских наук 18 человек, кандидатов биологических наук 6 человек, кандидатов сельскохозяйственных наук 1 человек, кандидатов технических наук 1 человек, без степени 2 человека.

На научном собрании Лях Е.Г. представила доклад по диссертации, содержащий основные результаты исследований. Соискателю заданы вопросы, на которые получены полные ответы. Диссертация выполнена под научным руководством кандидата биологических наук, доцента, заведующего лабораторией клеточных биотехнологий и цитотерапии научного отдела государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Исайкиной Янины Ивановны.

В выступлении эксперта по диссертации Саливончика А.П., врача аллерголога-иммунолога (заведующего) отделения аллергологии и иммунопатологии ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.б.н., доцента были изложены основные положения проекта отзыва диссертации, в котором отражены следующие разделы:

**Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертация Лях Елены Геннадьевны «Факторы прогноза эффективности заготовки концентрата гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови и мезенхимальных стволовых клеток плаценты для клинического применения» полностью соответствует специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови и отрасли «биологические науки», а

именно п. 1 области исследования паспорта специальности «Стволовые кроветворные и мезенхимальные клетки и клетки-предшественники гемопоэза», п. 3 «Клинические проявления и лечение заболеваний крови у взрослых и детей: заместительная терапия, химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, генная терапия, трансплантация стволовых кроветворных и мезенхимальных клеток, полученных из различных источников, трансфузионная и поддерживающая терапия, комбинированная терапия, механизмы и осложнения терапии, новые методы терапии, в том числе и разработка лекарственных средств, оценка эффективности и экономичности терапии» и п. 7 «Создание банков стволовых кроветворных клеток». Название диссертации соответствует ее содержанию, отражает суть поставленной цели и задач исследования, а также полученных результатов, выдвигаемых на защиту положений и выводов работы.

### **Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости**

Соискателем внесен значительный вклад в решение актуальной научной проблемы гематологии и трансфузиологии, заключающийся в установлении прогностических критериев, определяющих качество заготавливаемых образцов концентрата гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови, и исследовании функциональных свойств мезенхимальных стволовых клеток (МСК) плаценты человека и эффективности их применения для иммуносупрессивной терапии.

Научная новизна основных результатов диссертации и положений, выносимых на защиту, проистекает из поставленных задач исследования:

1) проведен анализ взаимосвязи между количественными показателями образцов пуповинной крови персонифицированного банка пуповинной крови государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» и выполнена оценка влияния на эти параметры условий сбора, обработки пуповинной крови и показателей перинатального анамнеза;

2) проведено исследование пролиферативной активности МСК, выделенных из материнской и плодной частей плаценты, и выполнена оценка влияния криогенной температуры (-196 °С) на пролиферативный потенциал МСК;

3) проведено исследование иммуномодулирующего потенциала МСК, выделенных из различных анатомических слоев плаценты, и проанализировано влияние срока культивирования клеток на их супрессивную активность;

4) выполнена оценка эффективности применения БМКП на основе мезенхимальных стволовых клеток плаценты при проведении комбинированной иммуносупрессивной терапии детям с острой реакцией «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Лях Еленой Геннадьевной самостоятельно проведен сбор и анализ информации в исследуемой области, патентно-информационный поиск, оценка актуальности изучаемых вопросов, выбраны оптимальные методы исследования. Личным вкладом соискателя является: сбор данных и анализ показателей перинатального анамнеза и параметров образцов пуповинной крови персонифицированного банка пуповинной крови; получение культур МСК из плодной и материнской частей плаценты человека, разработка и постановка экспериментов для исследования колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕ-Ф), пролиферативного потенциала и иммуносупрессивных свойств МСК; создание криобанка МСК плаценты для клинического использования; получение биомедицинского клеточного продукта на основе МСК плаценты для лечения острой реакции «трансплантат против хозяина» у детей; статистическая обработка полученных результатов; написание всех разделов диссертации. Диссертантом в соавторстве опубликованы основные научные результаты диссертации, разработан лабораторный регламент на производство культуры МСК для клинического применения. Доля личного участия в публикациях составляет 80%.

Еленой Геннадьевной совместно с научным руководителем выполнено планирование и разработка этапов работы, сформулированы выводы и даны практические рекомендации, соответствующие поставленным задачам исследования.

**Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень**

Ученую степень кандидата биологических наук Лях Елене Геннадьевне рекомендуется присудить за научно обоснованные результаты, обладающие новизной и практической значимостью:

1. Оценка влияния показателей перинатального анамнеза (возраст матери, паритет родов, способ родоразрешения, срок гестации и неонатальные параметры новорожденного: пол и вес при рождении) и объема собранного биоматериала на основные количественные параметры пуповинной крови, полученной от доноров Республики Беларусь. По результатам исследования

установлено, что прогностическими факторами, влияющими на получение образца пуповинной крови, соответствующего установленным международным стандартам хранения в публичных банках NetCord-FACT (содержание ЯСК  $\geq 5 \times 10^8$  и CD34<sup>+</sup> клеток  $\geq 1,25 \times 10^6$ ), являются объем материала 40 мл и более, при котором шанс получения требуемых образцов пуповинной крови увеличивается на 49%, а вероятность их получения достигает 70,2% ( $p < 0,0001$ ), вес новорожденного 3500 г и более повышает шанс заготовки требуемой пуповинной крови на 19% ( $p < 0,0001$ ), а получение материала от первых родов – на 7% ( $p = 0,0208$ ).

2. Исследование содержания и пролиферативной активности МСК, выделенных из материнской и плодной частей плаценты, при ферментативном методе дезагрегации ткани с применением коллагеназы I. При этом установлено, что содержание МСК в децидуальной ткани плаценты в 2,6 раз выше, в хорионе – в 1,6 раз выше, чем в амнионе, а пролиферативный потенциал МСК, выделенных из децидуальной ткани и хориона плаценты, сопоставим и остается высоким при длительном культивировании, обеспечивая преумножение клеток к 9 пассажу более чем в  $10^{10}$  раз, что в среднем в  $10^3$  раза выше, чем у МСК, извлеченных из амниотической оболочки ( $p < 0,05$ ). После замораживания и криохранения при  $-196^\circ\text{C}$  МСК плаценты сохраняют мощную пролиферативную активность и их кумулятивное популяционное удвоение после размораживания и культивирования на протяжении 8 пассажей составляет  $32,7 \pm 3,2$ , что статистически не отличается от аналогичного показателя ( $33,5 \pm 2,4$ ) до воздействия криогенной температуры ( $p > 0,05$ ). На основании полученных результатов были разработаны лабораторный регламент на производство «Культура мезенхимальных стволовых клеток из тканей плаценты для клинического применения» (утв. Респ. науч.-практ. центром дет. онкологии, гематологии и иммунологии 10.11.2021 / сост.: Я. И. Исайкина, Е. Г. Лях), технические условия на «Клетки мезенхимальные стволовые плаценты человека» ТУ ВУ 600395123.002-2023 (утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 09.11.2023 / ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; Я. И. Исайкина, Е. Г. Лях, М. Г. Шитикова). Разработанные рационализаторские предложения «Получение мезенхимальных стволовых клеток из тканей послеродовой плаценты» № 143 от 08.12.2022, «Создание криобанка для депонирования МСК плаценты в малых объемах» № 142 от 08.12.2022 внедрены в работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

3. Анализ иммуносупрессивного потенциала МСК, выделенных из хориона, амниона и децидуальной ткани плаценты, который продемонстрировал отсутствие различий в степени супрессии активации CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Т-хелперов и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и одинаково высокое антипролиферативное действие в отношении этих популяций ( $p < 0,05$ ). При этом доказано, что иммуносупрессивная активность сохраняется при длительном культивировании на протяжении 3 и 6 пассажей ( $p > 0,05$ ) и сопоставима с МСК костного мозга ( $p > 0,05$ ). Полученные *in vitro* результаты иммуносупрессивного МСК из тканей плаценты подтверждены клиническими исследованиями по применению биомедицинского клеточного продукта «Клетки мезенхимальные стволовые плаценты человека» для лечения приобретенной апластической анемии у детей, так было установлено, что введение биомедицинского клеточного продукта на основе МСК плаценты при проведении иммуносупрессивной терапии у детей с тяжелой формой приобретенной апластической анемии не только в 2 раза увеличивает достижение стойкого ответа на терапию, но и по эффективности не уступает биомедицинскому клеточному продукту на основе МСК костного мозга и может являться его альтернативой (инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь № 143-1223 от 26.03.2024 «Метод лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и приобретенной апластической анемии у детей с использованием биомедицинского клеточного продукта мезенхимальных стволовых клеток плаценты»).

4. Оценка эффективности применения биомедицинского клеточного продукта на основе МСК плаценты при проведении комбинированной иммуносупрессивной терапии детям с острой реакцией «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Впервые проведены клинические испытания и доказано, что введение МСК в дозе  $\geq 2 \times 10^6$ /кг массы тела пациента позволяет достичь ответа на лечение более, чем у 80% пациентов по сравнению с 47% пациентов, получавших только медикаментозную терапию ( $p = 0,0386$ ). Разработанное рационализаторское предложение «Метод применения БМКП «Клетки мезенхимальные стволовые плаценты человека» для лечения острой реакции трансплантат «против хозяина» у детей» № 158 от 27.02.2024 внедрено в работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

### **Замечания по диссертации**

Имеются единичные опечатки и стилистические погрешности, не влияющие на смысловую сторону диссертации: стр. 25 пропущено слово анализ, пропущена буква и, ср. 33 пропущена буква в, стр. 75 дважды слово между, стр. 76 пропущено слово при. Указанные замечания не являются критичным или снижающим научную и практическую значимость работы в целом.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Актуальность темы диссертации, высокий методический уровень и объем выполненной работы, качественный анализ и достоверность полученных результатов, их научная и практическая значимость, число и качество публикаций по теме исследования, личный вклад соискателя в решение научной задачи позволяет сделать вывод о том, что Лях Елена Геннадьевна имеет высокий уровень научной подготовки и соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови (биологические науки).

### **Рекомендации по практическому применению результатов диссертации**

В диссертации представлены рекомендации по практическому использованию результатов, которые могут быть применены в организациях здравоохранения. Результаты диссертационного исследования Е.Г. Лях внедрены в работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (3 акта о внедрении, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь).

Разработанные рекомендации предназначены для организаций здравоохранения, специализирующихся на получении, хранении (банкировании) и клиническом применении гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови и МСК:

1. Для заготовки образцов пуповинной крови с содержанием ядродержащих клеток  $\geq 5 \times 10^8$  и CD34<sup>+</sup>клеток  $\geq 1,25 \times 10^6$  (что соответствует международным стандартам для публичных банков пуповинной крови NetCord-FACT) рекомендуется пользоваться критериями отбора образцов, а именно, объем ПК не менее 40 мл, а масса тела новорожденного – не менее 3500 г.

2. Применять метод замораживания пуповинной крови с использованием криопротектирующего раствора 10% диметилсульфоксида с 6% гидроксипропилкрахмалом, что позволяет сохранить  $86,4 \pm 3,9\%$  ядродержащих клеток в образце пуповинной крови и функциональную активность гемопоэтических клеток-предшественников на высоком уровне.

3. Рекомендуются при проведении этапа дезагрегации ткани плаценты использовать коллагеназу I для получения биомедицинского клеточного продукта на основе МСК плаценты, что особенно важно для амниотической оболочки, содержащей большое количество эпителиальных стволовых клеток (Лабораторный регламент на производство «Культуры мезенхимальных стволовых клеток из ткани плаценты для клинического применения»).

4. Рекомендуются использовать для получения биомедицинского клеточного продукта на основе МСК плаценты децидуальную ткань и хорион, исходя из полученных в работе данных о возможности преумножения первоначального числа клеток из этих тканей в  $10^{10}$  раза к 9 пассажу, что в  $10^3$  раза больше, чем из амниотической оболочки.

5. Применять в комбинированной иммуносупрессивной терапии и в соответствии с утвержденными инструкциями по применению и протоколами лечения, принятыми в Республике Беларусь, зарегистрированный биомедицинский клеточный продукт «Клетки мезенхимальные стволовые плаценты человека ТУ ВУ 600395123.002-2023» (инструкция МЗ РБ № 143-1223 от 26.03.2024).

6. Применять биомедицинский клеточный продукт на основе МСК плаценты в дозе не менее  $2 \times 10^6$ /кг для лечения острой РТПХ II–IV степени у детей.

7. Проводить депонирование МСК плаценты раннего пассажа при  $-196^\circ\text{C}$  с последующей экспансией клеток и созданием партии биомедицинского клеточного продукта для клинического применения, так как процедуры замораживания и криохранения не влияют на пролиферативный и иммуносупрессивный потенциал МСК.

### **Заключение**

Диссертация Лях Елены Геннадьевны «Факторы прогноза эффективности заготовки концентрата гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови и мезенхимальных стволовых клеток плаценты для клинического применения», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, по актуальности решенной научной проблемы, объему проведенных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов представляет собой самостоятельно выполненную завершенную

квалификационную научную работу, свидетельствующую о личном вкладе соискателя в науку.

Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, имеет прогнозируемый социально-экономический эффект, вносит существенный вклад в практическое здравоохранение и соответствует требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560.

Ученая степень кандидата биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови может быть присуждена Лях Елене Геннадьевне за совокупность следующих научных результатов:

1) установление комплекса прогностических факторов, включающих объем ПК 40 мл и более, вес новорожденного 3500 г и более и заготовку пуповинной крови от первых родов, который позволяет получить образец пуповинной крови от доноров Республики Беларусь, удовлетворяющий международному стандарту хранения NetCord-FACT в публичных банках (содержание ЯСК  $\geq 5 \times 10^8$  и CD34<sup>+</sup> клеток  $\geq 1,25 \times 10^6$  в образце);

2) получение знаний о пролиферативном потенциале МСК из различных анатомических слоев плаценты и влиянии на него процедуры криохранения при сверхнизких температурах (-196 °C);

3) оценку иммуносупрессивной активности МСК из всех анатомических слоев плаценты в отношении активации и пролиферации CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Т-хелперов и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов, а также влиянии на нее продолжительного культивирования клеток;

4) оценку эффективности применения биомедицинского клеточного продукта «Клетки мезенхимальные стволовые плаценты человека» при проведении комбинированной иммуносупрессивной терапии детям с острой реакцией «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.


Диссертационная работа Лях Елены Геннадьевны «Факторы прогноза эффективности заготовки концентрата гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови и мезенхимальных стволовых клеток плаценты для клинического применения» рекомендуется к защите в Совете по защите диссертаций Д 03.11.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови (биологические науки).

Отзыв принят открытым голосованием. В голосовании приняло участие 29 человек, в том числе: докторов медицинских наук 2 человека, докторов биологических наук 1 человек, кандидатов медицинских наук 18 человек, кандидатов биологических наук 6 человек, кандидатов сельскохозяйственных наук 1 человек, кандидатов технических наук 1 человек.

Результаты голосования: за – 29, против – «0», воздержались – «0».

Оппонирующая организация ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» дает согласие на размещение отзыва о диссертации на официальном сайте государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий».

Председатель научного собрания –  
заместитель директора по научной работе  
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н., профессор




В.М. Мицура

Эксперт –  
врач аллерголог-иммунолог (заведующий)  
отделения аллергологии и иммунопатологии  
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.б.н., доцент



А.П. Саливончик

Секретарь заседания –  
ученый секретарь  
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.б.н.



Н.Н. Веялкина

Подписи Мишуры В.М., Саливончика А.П., Веялкиной Н.Н. удостоверяю.

