

УТВЕРЖДАЮ

Проректор МГУ имени М.В.Ломоносова

А.А.Федянин
«21» февраля 2024 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Дорофеевой Алены Игоревны «Стромальные предшественники из костного мозга при апластической анемии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационного исследования и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Апластическая анемия является редким гематологическим заболеванием, которое характеризуется панцитопенией и аплазией костного мозга. По степени выраженности цитопении выделяют нетяжелую, тяжелую и сверхтяжелую форму апластической анемии. В настоящее время в развитии аплазии костного мозга при данном заболевании была показана ведущая роль иммуноопосредованной гибели стволовой кроветворной клетки. Однако патогенез данного заболевания до сих пор не до конца изучен. Так, отсутствие полного ответа на иммуносупрессивную терапию и рефрактерное течение заболевания у некоторых больных указывают на вовлечение в патогенез других факторов, в том числе функциональных дефектов стромального кроветворного микроокружения.

Известно, что частота ответа на иммуносупрессивную терапию различается у больных с нетяжелой, тяжелой и сверхтяжелой апластической

анемией, что указывает на отличия в механизмах развития аплазии при данных формах заболевания. Эти различия могут возникать на уровне костномозговых стромальных предшественников, поэтому сравнение их свойств у больных апластической анемией в дебюте при разных формах заболевания, несомненно, представляется актуальной задачей для современной гематологии. *In vitro* из костного мозга выделяют два типа стромальных предшественников: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) и колониобразующие единицы фибробластов (КОЕф). Для ММСК известно, что нарушение их функционирования вовлечено в патогенез ряда гематологических заболеваний (острый миелоидный лейкоз, хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром, множественная миелома и др.), однако их роль в развитии аплазии при апластической анемии до сих пор неизвестна. Имеющиеся на сегодня исследования стромальных предшественников не позволяют оценить их вклад в патогенез апластической анемии, так как нередко содержат противоречивые данные. Это может быть связано с включением в общую группу больных с разными формами заболевания и на разных его этапах. Таким образом, дифференциальное изучение фенотипа и функциональных свойств ММСК и КОЕф на выборке больных апластической анемией разной тяжести является оригинальной и новой задачей с бесспорным практическим потенциалом.

Поскольку функционирование стромальных предшественников в организме происходит при тесном взаимодействии с гемопоэтическими клетками, изменение свойств ММСК и КОЕф в условиях аплазии костного мозга также представляет интерес для фундаментальных исследований в области клеточной биологии и гистологии, поскольку расширяет представления об устройстве и функционировании кроветворного микроокружения.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе впервые были проанализированы функциональные свойства и экспрессия генов в двух типах стромальных предшественников (ММСК и КОЕф) из костного мозга больных апластической анемией в дебюте при разных формах заболевания на выборках достаточно большого размера для такого редкого заболевания. К основным достоинствам работы относится дифференциальная оценка случаев с разной клинической тяжестью.

Выявленные достоверные различия в уровне экспрессии генов в ММСК и КОЕф больных с нетяжелой, тяжелой и сверхтяжелой формой заболевания указывают на различия в механизмах развития аплазии при апластической анемии разной степени тяжести.

Показано, что по сравнению с ММСК в КОЕф здоровых доноров повышена экспрессия некоторых генов, ассоциированных с регуляцией кроветворения и иммунного ответа, что свидетельствует о важной роли КОЕф в поддержании кроветворных предшественников и иммуномодуляции.

Значимость для науки полученных автором диссертации результатов

В работе определены основные особенности функционирования кроветворного стромального микроокружения у больных апластической анемией разной степени тяжести. Полученные данные позволяют установить особенности функционирования кроветворной стромы в случае сохранения небольших количеств работающих стволовых кроветворных клеток. Это имеет фундаментальное значение для понимания взаимодействия разных компартментов гемопоэтической ниши.

Выявленные на молекулярном уровне различия между двумя типами стромальных предшественников из костного мозга здоровых доноров и больных апластической анемией разной степени тяжести имеют важное значение для

понимания устройства и функционирования ниши костного мозга в норме и при аплазии костного мозга.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в настоящей работе результаты имеют как прикладное, так и фундаментальное значение. Они могут быть использованы в практической деятельности гематологических подразделений, в учебном процессе в медицинских и биологических институтах, а также послужить основанием для дальнейших исследований принципов функционирования кроветворного микроокружения и механизмов патогенеза апластической анемии.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ: 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований и индексируемых в реферативных базах Scopus и Web of Science, а также 11 тезисных сообщений.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы

Диссертационная работа построена по стандартному плану и включает разделы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы» и «Приложения А-Г». Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста, содержит 18 рисунков и 8 таблиц. Список литературы включает ссылки на 253 источника, из которых 14 русскоязычных и 239 англоязычных.

В разделе «Введение», обоснована актуальность темы исследования, раскрыта степень ее разработанности, представлена научная новизна,

теоретическая и практическая значимость настоящей работы. Цель и задачи исследования логично сформулированы.

В обзоре литературы изложены современные представления об устройстве ниши стволовой кроветворной клетки, описаны свойства двух типов стромальных предшественников, выделяемых из костного мозга *in vitro*, представлены сведения о диагностике, терапии, актуальных концепциях патогенеза апластической анемии, проведен подробный анализ данных литературы, посвященной изменениям кроветворного стромального микроокружения у больных апластической анемией.

В главе «Материалы и методы» представлена характеристика групп больных апластической анемией и здоровых доноров, приведены критерии включения в исследование. Глава содержит подробное описание методов получения различных стромальных предшественников из костного мозга, их функциональных исследований, анализа экспрессии генов, статистической обработки полученных данных. Качество изложения делает работу воспроизводимой.

Полученные экспериментальные данные рассмотрены и сопоставлены с данными мировой литературы в главе «Результаты и обсуждение». Выявлены особенности стромальных предшественников из костного мозга при апластической анемии в зависимости от формы заболевания, обнаружены различия между ММСК и КОЕф из костного мозга здоровых доноров на уровне экспрессии генов. При обсуждении проведено детальное сравнение полученных результатов между собой, а также с данными мировой литературы.

Заключение отражает основные результаты диссертационной работы, их взаимосвязь с современными представлениями о механизмах развития аплазии при апластической анемии, перспективы дальнейших исследований в данной области. Выводы содержат основные положения диссертационной работы, соответствуют целям и задачам, логически обоснованы.

Недостатки по содержанию и оформлению работы


Работа А.И. Дорофеевой заслуживает положительной оценки. Актуальность и новизна исследования не вызывают сомнений. Безусловна высокая научно-практическая ценность работы. Выбор методических подходов полностью оправдан, соответствует целям и задачам исследования. Работа характеризуется целостностью и логичностью построения. Существенных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Из несущественных замечаний можно отметить использование общепринятых русских аббревиатур для одних генов и общепринятых английских аббревиатур – для других, что немного затрудняет чтение, но не умаляет общей ценности данной работы.

Заключение

Диссертационная работа А.И. Дорофеевой «Стромальные предшественники из костного мозга при апластической анемии», выполненная под руководством доктора биологических наук И.Н. Шипуновой и представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является оригинальной законченной квалификационной научной работой, в которой решается актуальная для гематологии задача – выявление различий между формами апластической анемии на уровне костномозговых стромальных предшественников.

Представленная работа А.И. Дорофеевой по своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п.9-14 утвержденного Постановлением Правительства РФ «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями в редакции от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Дорофеева Алена Игоревна заслуживает ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Ведущий научный сотрудник
кафедры клеточной биологии и гистологии
биологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова»
кандидат биологических наук  Поташникова Дарья Марковна

«21» февраля 2024 года

119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1,
тел: +7 (495) 939-10-00, e-mail: info@rector.msu.ru, <https://www.msu.ru/>

