

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Канаевой Мадины Лечиевны «Субпопуляции CD34-позитивных гемопоэтических клеток-предшественниц в периферической крови и лейкоконцентрате больных гемобластозами при мобилизации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 (14.01.21) – Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационного исследования

Детальное изучение иммунофенотипа стволовой клетки и субпопуляционного состава пула стволовых кроветворных клеток (СКК) необходимо как в клинической практике с целью прогнозирования скорости восстановления каждого конкретного кроветворного ростка, так и с фундаментальных позиций для понимания особенностей дифференцировки нормальных клеток крови на ранних этапах кроветворения.

Клетки, экспрессирующие антиген CD34 – это гетерогенная популяция, которая может включать в себя как ранние некоммитированные, так и мультипотентные клетки. Рядом исследователей показано, что доля отдельных субпопуляций CD34⁺ клеток значительно лучше коррелирует с восстановлением нейтрофилов и тромбоцитов после аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК), чем просто общее количество перелитых CD34⁺ клеток. Следовательно, одновременно с подсчетом общего количества клеток CD34⁺, количественное определение

отдельных субпопуляций CD34⁺ клеток может быть индикатором способности продуктов цитафереза к восстановлению кроветворения.

Представленная к защите диссертационная работа посвящена изучению особенностей субпопуляционного состава СКК с различной степенью дифференцировки. Для определения популяций длительно репопулирующих СКК и мультипотентных клеток использовалось сочетание антигенов CD38 и HLA-DR. В качестве дополнительного маркера, не имеющего широкого применения на практике, было предложено изучение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ, CD143) на CD34⁺ клетках. Сопоставление фенотипа трансплантируемых СКК с клиническими данными позволяет в данном случае более детально оценить роль каждой отдельной субпопуляции при ауто-ТГСК.

В этой связи актуальность диссертационной работы Канаевой Мадины Лечиевны, посвященной изучению субпопуляционного состава СКК с различной степенью дифференцировки, не вызывает сомнения.

Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на достаточно большом клиническом материале. Проведено иммунофенотипическое исследование образцов периферической крови (ПК) до мобилизации, ПК и лейкоконцентрата (ЛК) в первый день лейкафереза. Изучены иммунофенотипические характеристики субпопуляций мобилизованных СКК и взаимосвязь особенностей фенотипа со сроками восстановления лейкоцитов после ауто-ТГСК. Проведен анализ факторов, ассоциированных с содержанием CD34⁺ клеток и их субпопуляций в лейкоконцентрате у больных гемобластозами.

В представленной работе автором установлено, что доля CD34⁺CD143⁺ клеток в ПК до мобилизации прямо пропорциональна содержанию CD34⁺ клеток в ЛК в первый день лейкафереза. Одновременно с повышением общего количества CD34⁺ клеток в первый день лейкафереза увеличивалась доля

CD34⁺CD143⁺ в ПК. Отмечено, что наличие в ПК до мобилизации ранних предшественников CD34⁺CD38⁻ ассоциировалось с большим содержанием CD34⁺ клеток в ЛК. При анализе факторов, влияющих на длительность нейтропении автором продемонстрировано, что скорость восстановления лейкоцитов в раннем посттрансплантационном периоде (до 30 дней) не коррелировала с дозой перелитых CD34⁺ клеток.

Таким образом, соискателем успешно решена поставленная цель. В диссертационной работе Канаевой М.Л. сформулированы выводы и практические рекомендации.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

На основании полученных результатов исследования установлено, что для характеристики СКК при ауто-ТГСК необходим не только подсчет суммарного количества CD34⁺ клеток, но также необходима оценка субпопуляционного состава.

Для прогнозирования эффективности сбора СКК целесообразно включение в алгоритм обследования определение количества CD34⁺CD143⁺ клеток в ПК перед мобилизацией методом проточной цитометрии.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ: из них 3 полнотекстовые статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований; 4 тезиса. Основные положения диссертации докладывались на научных конференциях в формате тезисных сообщений.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 13 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и клинической характеристики больных, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 176 литературных источников: 23 отечественных и 153 зарубежных.

Во введении представлена актуальность выбранной темы и степень её разработки, чётко сформулированы цель и задачи работы, научная новизна, практическое значение проведённого исследования. Цель диссертационной работы сформулирована чётко, задачи понятны и грамотно поставлены, выводы соответствуют задачам и практические рекомендации обоснованы, носят конкретный характер.

Обзор литературы написан подробно, описано современное представление о стволовых клетках и субпопуляциях СКК разной степени зрелости. Отдельная подглава посвящена описанию ренин-ангиотензиновой системы и ее компонентов, особое внимание уделено описанию АПФ. В главе, посвящённой материалам и методом, автор представляет характеристику больных, описывает использованные методы исследования и статистического анализа.

В главах, посвящённых результатам и обсуждению, автор представляет данные собственного исследования, сопоставляет их с представленными данными в мировой литературе.

Представленные данные и их обсуждение логично приводят к заключению. Выводы, представленные в диссертации, соответствуют цели и задачам работы, полностью отражают ключевые результаты проведенного анализа. На основании выполненной работы сформулированы рекомендации,

которые могут применяться в практическом здравоохранении. Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Канаевой Мадины Лечиевны, не вызывает сомнений, принимая во внимание объем выполненных исследований, современную методологическую базу, обработку полученных результатов современными статистическими методами.

На основании выполненной работы сформулированы рекомендации, которые могут применяться в практическом здравоохранении при лечении больных заболеваниями системы крови. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Весьма интригующими выглядят ваши находки по снижению количества CD34+CD143+ у пациентов множественной миеломой с нарушенной функцией почек. Опираясь на ваше предположение возможной роли в гемопоэзе ангиотензина II в порядке дискуссии разрешите задать вам следующий вопрос:

1. Нет ли у вас собственных данных или литературных указаний могут ли ингибиторы АПФ или препараты блокаторов рецепторов ангиотензина II, как часто назначаемые средства при хронической болезни почек, влиять на данную субпопуляцию СКК и тем самым сказываться на скорости восстановления гемопоэза после ауто-ТГСК?

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Канаевой Мадины Лечиевны на тему: «Субпопуляции CD34-позитивных гемопоэтических клеток-предшественниц в периферической крови и лейкоконцентрате больных гемобластозами при мобилизации», выполненная под руководством профессора, академика РАН, доктора медицинских наук Савченко Валерия Григорьевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для гематологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, в редакции Постановления Правительства РФ от 28 августа 2017 года № 1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор Канаева Мадина Лечиевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 (14.01.21) – Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент: доктор

медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови), профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Семочкин С.В.

01.09.2021

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н., доцент

Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства Здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Тел.: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-14-22; e-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: www.rsmu.ru