

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Фастовой Екатерины Александровны  
**«Изучение стромального микроокружения костного мозга у больных диффузной В-клеточной  
крупноклеточной лимфомой без поражения костного мозга в дебюте заболевания и после  
химиотерапии»**, представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.21 – Гематология и переливание крови

Диссертационная работа Фастовой Е.А. посвящена изучению элементов отдела мезенхимных стволовых клеток: мультипотентных мезенхимных стромальных клеток и колониобразующих единиц фибробластов у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой без поражения костного мозга до начала химиотерапии и на разных сроках после завершения лечения. Стромальное микроокружение костного мозга играет важную роль в кроветворении и патогенезе гематологических заболеваний. Современные исследования направлены на изучение возможности воздействия не только на стволовые кроветворные клетки, но и на клетки стромы – основного регулятора гемопоэза. Для того, чтобы понимать процессы, протекающие в строме костного мозга при развитии гематологических заболеваний и изменений, связанных с терапией гемобластозов, необходимо детальное изучение морфологических и функциональных изменений в клетках-предшественницах стромального микроокружения. У 10-25% больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) с помощью гистологического или молекулярного методов исследования выявляется поражение костного мозга. Считается, что у остальных пациентов с ДВККЛ костный мозг не вовлечен в опухолевый процесс. Поэтому, ДВККЛ без вовлечения костного мозга предоставляет собой уникальную возможность изучения дистантного влияния опухолевых клеток на строму костного мозга. По данным исследователей, даже через годы после применения высокодозной ПХТ и трансплантации стволовых клеток сохраняется отдаленная гематологическая токсичность. Это предоставляет уникальную возможность провести динамическую оценку основных характеристик клеток-предшественниц стромы костного мозга (МСК и КОЕ-Ф) у больных первичной (de novo) ДВККЛ до начала и на разных сроках после завершения химиотерапии., следовательно, тема диссертационной работы Фастовой Е.А. является высоко актуальной.

В работе Фастовой Е. А. было продемонстрировано, что несмотря на отсутствие признаков поражения КМ опухолевыми клетками, у больных ДВККЛ изменены характеристики стромальных клеток-предшественниц. Суммарная клеточная продукция за 4 пассажа МСК из КМ пациентов с ДВККЛ в дебюте заболевания была повышена. Эти клетки имели более низкий показатель прямого светорассеяния по сравнению с донорами. Кроме того, изменялся профиль экспрессии генов: выявлено достоверное повышение уровня экспрессии *FGF2*, *FGFR2*, *IL8*, *SDF1* и снижение *FGFR1* по сравнению с МСК доноров.

После достижения ремиссии заболевания в сравнении с пациентами до начала лечения появляются новые изменения в мультипотентных мезенхимных стромальных клетках, связанные с проведенной химиотерапией. Повышается средний уровень флуоресценции поверхностных антигенов мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (CD73 в 1,6 раз, CD105 в 4 раза, CD54 в 4,2 раза и CD146 в 4,5 раз). Повышается экспрессия генов *IL6* в 1,5 раза, *IL8* в 2 раза, тогда как экспрессия *TGFb* снижается в 1,4 раза, а



*PDGFRb* в 1,6 раз. Полностью характеристики стромальных клеток-предшественниц не нормализуются даже спустя 5 лет после окончания химиотерапии.

В работе выдвинуто предположение о дистанционном влиянии опухолевых клеток на стромальное микроокружение костного мозга. Поставленные эксперименты доказали, что в плазму пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, опухолевые клетки выделяют цитокины и хемокины, которые изменяют мультипотентные мезенхимные стромальные клетки костного мозга. Учитывая достоверные изменения в экспрессии генов, участвующих в морфогенезе костей, были исследованы показатели метаболизма костной ткани. Выявлены отклонения в биохимических исследованиях в дебюте заболевания, которые, однако не повлияли на денситометрические показатели костей ни в дебюте заболевания, ни через много лет после окончания терапии. Это важное наблюдение, демонстрирующее компенсаторные механизмы организма.

Результаты и выводы, полученные Фастовой Е.А., обоснованы, соответствуют поставленным задачам, а данная диссертационная работа, судя по автореферату, является законченным научно-квалифицированным исследованием. Материалы диссертации опубликованы в журналах, входящих в список ВАК.

Таким образом, представленный в автореферате материал, позволяет заключить, что работа Фастовой Е.А. «Изучение стромального микроокружения костного мозга у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой без поражения костного мозга в дебюте заболевания и после химиотерапии» отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – Гематология и переливание крови.

Снежкина Анастасия Владимировна;

Кандидат биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология;

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН);

ведущий инженер;

ГСП-1, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32. ИМБ РАН;

+79151960308;

leftger@rambler.ru.

*Снежкина*

*Подпись Снежкина Анастасия Владимировна*  
*Ученый секретарь Института молекулярной биологии РАН*  
*Бочаров В. В.*

10.02.2017

