

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шипуновой Ирины Николаевны
**«Иерархическая структура стромального микроокружения кроветворной ткани в
норме и при заболеваниях системы крови»**, представленной на соискание
ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и
переливание крови

Диссертационная работа Шипуновой И.Н. посвящена изучению основных характеристик клеток-предшественниц поддерживающего кроветворение стромального микроокружения мыши и человека в норме и при заболеваниях системы крови. Известно, что у больных с гематологическими заболеваниями повреждается стромальное микроокружение. Однако неясно, насколько клетки кроветворного микроокружения вовлечены в патогенез этих заболеваний. В настоящее время исследований свойств истинных стволовых мезенхимных клеток практически не проводится. Системные регуляторы стромальных предшественников разной степени дифференцированности изучены мало. Недостаточно данных, касающихся ММСК, выделенных из КМ как здоровых доноров, так и пациентов с гематологическими заболеваниями. Исследование изменений, происходящих с клетками стромы у больных, поможет более полно охарактеризовать патогенез заболеваний системы крови и оценить характер изменений, происходящих в строме КМ, как в процессе развития болезни, так и в ходе ее лечения, поэтому тема диссертационной работы Шипуновой И.Н. является высоко актуальной.

В работе Шипуновой И.Н. было показано что, структура отдела мезенхимных клеток устроена аналогично отделу кроветворных клеток. Во главе расположены мезенхимные стволовые клетки, далее следуют мультипотентные мезенхимные стромальные клетки. Представители обеих категорий обладают способностью к дифференцировке во все линии стромальных клеток. Следующими в иерархической структуре отдела представлены олигопотентные клетки-предшественницы – колониеобразующие единицы фибробластов, из которых дифференцируются индуцибельные клетки- предшественницы, в свою очередь формирующие зрелые клетки стромы костного мозга. Свойства стромальных клеток-предшественниц отличаются в разных возрастных группах: с возрастом снижается их пролиферативный потенциал и концентрация колониеобразующих единиц фибробластов, изменяется профиль экспрессии генов. Также, паратиреоидный гормон увеличивает количество ниш для стволовых кроветворных клеток, но не оказывает влияния на мезенхимные стволовые клетки.

Мезенхимные стволовые клетки не чувствительны к цитостатическим препаратам, тогда как их более дифференцированные потомки повреждаются от воздействия этих препаратов, что приводит к продолжительному снижению количества колониобразующих единиц фибробластов в костном мозге.

При апластической анемии, несмотря на угнетение собственного кроветворения больного, стромальные предшественники кроветворного микроокружения функционально активны. Выявлено повышение пролиферативной активности ММСК и КОЕф, а также концентрации КОЕф в костном мозге. Лечение, применяемое для достижения ремиссии острого миелоидного лейкоза, вызывает изменения в экспрессии генов: повышается экспрессия генов FGF2 и LIF, снижается – генов CSF1 и FGFR1. Пролиферативная активность ММСК при этом не нарушена. После проведения пациентам предтрансплантационного кондиционирования наблюдается длительное, в течение 1 года, снижение концентрации КОЕф в костном мозге, снижение пролиферативной активности ММСК, а также дополнительно снижается экспрессия гена PDGFRB.

Лечение, применяемое для достижения ремиссии острого лимфобластного лейкоза, вызывает изменения в экспрессии генов: повышается экспрессия генов SOX9 и TGFB1, снижается – генов PDGFRA и FGFR1. Пролиферативная активность ММСК при этом не нарушена. После проведения пациентам предтрансплантационного кондиционирования наблюдается длительное, в течение 1 года, снижение концентрации КОЕф в костном мозге, снижение пролиферативной активности ММСК, а нормализуется экспрессия генов SOX9, TGFB1 и FGFR1, однако дополнительно снижается экспрессия гена SDF1.

Результаты и выводы, полученные Шипуновой И.Н., обоснованы, соответствуют поставленным задачам, а данная диссертационная работа, судя по автореферату, является законченным научно-квалифицированным исследованием. Основные результаты диссертационной работы были представлены на 26 международных научных конференциях, из которых 7 проходили в Российской Федерации и 19 – за рубежом. Всего по теме диссертации опубликовано 20 научных статей. Среди опубликованных статей 13 – в отечественных и 7 – в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Таким образом, представленный в автореферате материал, позволяет заключить, что работа Шипуновой И.Н. «Иерархическая структура стромального микроокружения кроветворной ткани в норме и при заболеваниях системы крови» 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 доктора биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Савватеева Мария Владимировна;

Кандидат биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия;

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;

+79265268700;

msavv@mail.ru.

