

ОТЗЫВ

на диссертационную работу

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

Актуальность темы исследования

Большинство клеток крови человека имеет ограниченную продолжительность жизни. В результате этого, даже в физиологической ситуации необходимо заменять каждой день, например, сотни миллиарды эритроцитов. К тому же, наше тело должна быть в состоянии в короткий срок компенсировать кровопотери разных масштабов. Соответственно, гемопоэтическая (кроветворная) система должна не только быть крайне эффективной, а также под очень тщательным контролем. Важнейшим элементом контроля является взаимодействие со стромальными клетками, формирующими специализированные ниши в костном мозге. В этой связи нишу можно определить как высокоспециализированное стромальное микроокружение, гетерогенное по клеточному составу, которое регулирует судьбу и функции стволовых клеток крови. В виду её центральной роли в регуляции кроветворения, исследование функции гемопоэтической ниши и в норме и в процессе развития заболеваний системы крови, а также в ходе их лечения - одна из основных задач в фундаментальной

гематологии как и в клинической трансплантации стволовых клеток. С одной стороны, изучение иерархической структуры стромальных клеток, механизмов взаимодействия, а также путей регуляции необходимо для полного представления о функционировании кроветворной системы. В то же время, полученные данные могут помочь в разработке способов компенсации изменений, происходящих в кроветворной ткани с возрастом, под действием внешних воздействий или же в ходе развития патологических процессов. Наконец, лучшее понимание их биологии очень важно в связи с возрастающим значением стромальных клеток в клинической трансплантологии.

В заключение, работа Шипуновой И.Н., направленная на изучение устройства отдела стромальных предшественников и изменений, происходящих в этом отделе в норме и при заболеваниях системы крови, несомненно является чрезвычайно актуальной.

Научная новизна исследования

В своей диссертации Шипунова И.Н. исследовала стромальные предшественники в норме и при некоторых заболеваниях кроветворной системы. В результате изучения стромального микроокружения в здоровом костном мозге она впервые описала действие двух системных регуляторов (паратиреоидного гормона и гидрокортизона) на известные в настоящее время типы стромальных предшественников. Новизною тоже обладают её исследования изменений, вызываемых воздействием терапевтических доз цитостатических препаратов на двух типах стромальных предшественников.

Ценность описания отличий стромальных предшественников в разных возрастных группах в диссертации в частности обоснована большой выборкой проанализированных здоровых доноров, которой нет эквивалента в международной литературе.

На основе своих исследований стромального микроокружения у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, Шипунова И.Н. выявила несколько не описанных ранее изменений. В частности она впервые комплексно проанализировала на большой выборке больных изменения, происходящие со стромальными клетками-предшественницам на разных этапах, а также при различной тяжести апластической анемии. Также впервые она охарактеризовала изменения, происходящие со стромальными клетками разной степени зрелости до и после аллогенной трансплантации костного мозга. Уникальности данной части исследования добавляет тот факт, что состояние стромальных клеток-предшественниц Шипунова И.Н. оценивала индивидуально у каждого пациента как до выполнения трансплантации, так и в течение года после.

В международной литературе вопросы существования "настоящих" мезенхимных стромальных клеток и иерархии данной системы ещё бурно обсуждаются. В этой связи крайне важно, что Шипунова И.Н. для каждого известного типа стромальных клеток-предшественниц чётко определила иерархическую позицию в отделе стромальных предшественников несколькими функциональными методами.

Обоснованность используемых методов

В своей работе Шипунова И.Н. использовала вполне адекватный набор современных методов клеточной и молекулярной биологии, а также подходящие модельные системы

для *in vitro* и *in vivo* исследований. Хочу здесь ещё раз указать на большие размеры проанализированных выборок пациентов и здоровых доноров, которые не только являлись вполне адекватными для получения статистически достоверных данных, а также выделяют данную работу в международной литературе.

Достоверность результатов и обоснованность выводов

Достоверность полученных выводов не подлежит сомнению. Она в частности обеспечена следующими фактами: (1) тщательной проработкой литературных данных по теме диссертации, (2) детальной разработкой и обстоятельным проведением экспериментов, (3) большими размерами экспериментальных групп достаточными для достоверных статистических анализов, (4) выбором адекватных статистических тестов. Тут и важно, что Шипунова И.Н. наиболее значимые заключения всегда подтвердила результатами, полученными с применением нескольких методических приёмов.

По результатам работы Шипунова И.Н. сформировала 7 выводов, которые обоснованно следуют из полученных результатов.

Положения, вынесенные на защиту, являются весомыми, подтверждены полученными результатами и носят фундаментальный характер.

Практическая значимость полученных результатов

Полученные Шипуновой И.Н. результаты значимы как и для фундаментальной так и для клинической гематологии.

Для экспериментаторов очень важно подтверждение иерархической структуры отдела мезенхимных стромальных клеток, которую обязательно надо будет учитывать в планировании и в анализе работ направленных на исследование настоящего потенциала разных типов предшественников. Также важны для ученых в области биологии стволовых клеток выявленные в данной диссертации изменения стромальных предшественников в разных группах доноров и пациентов.

Различия в биологии стромальных предшественников в зависимости от доноров и пациентов крайне значимы также для клиницистов-трансплантологов. Тут не маловажно отметить что деление доноров по возрасту было проведено в соответствии с рекомендациями ВОЗ, что стандартизирует полученные данные о состоянии ММСК и делает возможным и адекватным использование результатов в любых других исследованиях и в России и в других странах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шипуновой Ирины Николаевны «Иерархическая структура стромального микроокружения кроветворной ткани в норме и при заболеваниях системы крови» является оригинальным, самостоятельно выполненным, законченным научным трудом, который имеет большое научное и практическое значение для экспериментальной и клинической гематологии, клеточной биологии и регенеративной медицины. Тема диссертации актуальна, результаты имеют существенную новизну, выводы достоверны. По совокупности полученных результатов работа Шипуновой Ирины Николаевны соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней

№842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335). Автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

г. Гамбург, 04.02.2019



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Hämatologisches Zentrum - Klinik für Stammzelltransplantation
 Forschungsabteilung Zell- und Gentherapie
 Prof. Dr. rer. nat. Boris Fehse
 Martinistraße 52 20246 Hamburg
 Tel: 040 / 74 10 5 55 18 Fax: 040 / 74 10 5 54 68

Prof. Dr. Boris Fehse (Проф. Др. Борис Фезе)
 Зав. Научно-исследовательским отделением
 "Клеточная и Генная Терапия"
 клиники „Трансплантация Стволовых Клеток“
 Университетский Медицинский Центр Гамбург-Эппендорф

On behalf of the Dean of the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf

I confirm the above signature

Universität Hamburg
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Medizinische Fakultät
 Dekan

Dr. Ralf Krappa 52 20246 Hamburg

Managing Director
 MediGate GmbH