

## 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 3.1.28 – Гематология и переливание крови

Диссертационная работа Фастовой Е.А. посвящена изучению элементов отдела мезенхимных стволовых клеток: мультипотентных мезенхимных стромальных клеток и колониеобразующих 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 клеткопредшественниц 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 клеткопредшественниц. 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. Эксперименты доказали, что опухолевые клетки выделяют цитокины и хемокины в плазму пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, которые в свою очередь изменяют мультипотентные мезенхимные стромальные клетки костного мозга. Были исследованы показатели метаболизма костной ткани, учитывая достоверные изменения в экспрессии генов, участвующих в морфогенезе костей. Выявлены изменения 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, анализ автореферата 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» позволяет заключить, что диссертационная работа представляет собой законченное самостоятельное научное исследование. Автореферат Фастовой Е.А. по своей актуальности, уровню проведенных исследований, научной и практической ценности полученных результатов полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями) в редакции от 11 сентября 2021 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Снежкина Анастасия Владимировна;

Кандидат биологических наук по специальности 03.0Г.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. москвц ул. Вавилова, д. 32. ИМБ РАН; +79151960308;

lenger@rambler.ru.

Подпись *Снежкина Анастасия Владимировна* к удостоверению  
Ученой степени *Снежкина Анастасия Владимировна*  
*Бочаров А. А.*  
10.03.2022

