

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.023.02
(Д 208.135.03), СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ГЕМАТОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело N _____

Решение диссертационного совета от 20 марта 2024 г. N 2.

О присуждении Дорофеевой Алене Игоревне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови.

Диссертация «Стромальные предшественники из костного мозга при апластической анемии» по специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови принята к защите в виде рукописи 15 января 2024 г. (Протокол N 1) диссертационным советом 21.1.023.02 (Д 208.135.03), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4 (Приказ № 274/нк от 14.03.2018 г).

Соискатель, Дорофеева Алена Игоревна, 1988 года рождения, в 2011 году окончила биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

В процессе подготовки диссертации (с 2019 г. по настоящее время) Дорофеева А.И. работала в должности научного сотрудника лаборатории физиологии кроветворения (заведующий лабораторией – д.б.н. Дризе Н.И.) ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена в следующих подразделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: лаборатории физиологии кроветворения (заведующий лабораторией – д.б.н. Дризе Н.И.), отделении химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (заведующий отделением – к.м.н. Фидарова З.Т.), отделении химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (заведующий отделением – к.м.н. Кузьмина Л.А.), лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга (заведующий лабораторией – д.м.н. Гальцева И.В.), информационно-аналитическом отделе (начальник отдела – к.т.н. Куликов С.М.).

Научный руководитель:

Шипунова Ирина Николаевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Андреева Елена Ромуальдовна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук;

Мартынкевич Ирина Степановна – доктор биологических наук, руководитель научно-исследовательского Центра клеточной и молекулярной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для гематологии научно-практическая задача. Впервые охарактеризовано кроветворное стромальное

микроокружение при апластической анемии разной степени тяжести. Показаны различия между формами заболевания на уровне экспрессии генов в стромальных предшественниках, выделенных из костного мозга.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости представленная диссертационная работа полностью соответствует пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 25 января 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». В положительном отзыве, составленном кандидатом биологических наук Поташниковой Дарьей Марковной, ведущим научным сотрудником кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», отмечено, что в рамках диссертационной работы показано сохранение функциональных свойств стромальных предшественников из костного мозга больных апластической анемией, необходимых для построения полноценного кроветворного микроокружения. Однако выявлены изменения в экспрессии генов в мезенхимных клетках, характерные для разных форм заболевания.

Диссертационная работа Дорофеевой Алены Игоревны по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 25 января 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

биологических наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Отзыв утвержден проректором МГУ имени М.В. Ломоносова, доктором физико-математических наук, профессором Федяниным Андреем Анатольевичем.

Основные научные положения, изложенные в диссертации и выносимые на защиту, опубликованы в 13 научных работах, из них 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов диссертационных исследований. Общий объем публикаций 25 стр., авторский вклад 85%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Дорофеева А.И., Шипунова И.Н., Дризе Н.И., Лучкин А.В., Абрамова А.В., Фидарова З.Т., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Михайлова Е.А., Паровичникова Е.Н. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки костного мозга больных апластической анемией сохраняют способность к поддержанию кроветворных предшественников, несмотря на выраженные изменения экспрессии генов //Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2021. – Т. 4. – С. 233-237.

2. Дорофеева А.И., Шипунова И.Н., Лучкин А.В., Абрамова А.В., Фидарова З.Т., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Михайлова Е.А., Паровичникова Е.Н. Различия в дифференцировочном потенциале и относительном уровне экспрессии генов в колониеобразующих единицах фибробластов из костного мозга больных в дебюте апластической анемии в зависимости от тяжести заболевания //Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2022. – Т. 4. – С. 228-233.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

Шеваля Евгения Валерьевича – доктора биологических наук, заведующего лабораторией ультраструктуры клеточного ядра Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.

Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова;

Брутер Александры Владимировны – кандидата биологических наук, научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биологии гена Российской академии наук».

Отзывы положительные, без критических замечаний. В отзывах отмечена актуальность выбранной темы, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций, подчеркнута важное научно-практическое значение полученных результатов. Отмечено важное значение работы для фундаментальной науки, поскольку полученные результаты дополняют современные представления о функционировании кроветворного микроокружения в норме и при аплазии костного мозга. Показана практическая значимость исследования, связанная с выявлением различий между формами апластической анемии на уровне стромальных предшественников.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их осведомленностью в теме диссертации, что подтверждено соответствующими публикациями.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан методический протокол одновременного анализа свойств двух типов стромальных предшественников, различающихся по степени зрелости, из костного мозга больных апластической анемией и здоровых доноров;

предложена оценка функциональных особенностей и уровня экспрессии генов в стромальных предшественниках из костного мозга больных апластической анемией в зависимости от формы заболевания;

доказано различие между мультипотентными мезенхимными стромальными клетками и колониобразующими единицами фибробластов из

костного мозга здоровых доноров на уровне экспрессии генов, ассоциированных с иммуномодуляцией и регуляцией кроветворения;

введен в лабораторную практику анализ экспрессии генов в колониобразующих единицах фибробластов при оценке состояния кроветворного микроокружения у больных апластической анемией.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана способность стромальных предшественников из костного мозга больных апластической анемией к формированию полноценной кроветворной ниши;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные методы клеточной и молекулярной биологии;

изложены результаты анализа функциональных свойств и экспрессии генов в двух типах стромальных предшественников, выделенных из костного мозга больных апластической анемией;

раскрыта необходимость анализа двух типов стромальных предшественников из костного мозга при оценке состояния кроветворного микроокружения у больных апластической анемией;

изучены различия между формами апластической анемии на уровне стромальных предшественников кроветворного микроокружения;

проведена модернизация способов оценки состояния кроветворного микроокружения гематологических больных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен комплексный подход для оценки состояния кроветворного микроокружения гематологических больных на основании функциональных тестов и анализа экспрессии генов в стромальных предшественниках из костного мозга;

определено, что при нетяжелой апластической анемии в 1,6 раза снижена скорость пролиферации мультипотентных мезенхимных стромальных клеток по сравнению с аналогичными клетками здоровых

доноров;

созданы фундаментальные основы для разработки дифференциальных терапевтических подходов, направленных на повышение эффективности стандартных методов лечения апластической анемии разной степени тяжести;

представлены доказательства компенсаторного повышения способности к поддержанию ранних кроветворных предшественников мультипотентными мезенхимными стромальными клетками больных нетяжелой апластической анемией.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении передового опыта по изучению патогенетических механизмов развития аплазии при апластической анемии;

использовано сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования, и мировых данных, полученных ранее в работах, посвященных изучению особенностей стромальных предшественников из костного мозга больных апластической анемией;

установлена тесная взаимосвязь авторских и литературных данных по рассматриваемой тематике, а также их взаимодополняемость;

использованы современные методы исследования: культуральные (выделение из костного мозга и культивирование стромальных предшественников, определение их пролиферативных характеристик, дифференцировочного потенциала и способности к поддержанию кроветворных предшественников), молекулярно-биологические (выделение РНК, проведение реакции обратной транскрипции и полимеразной-цепной реакции в режиме реального времени) и цитометрические методы (метод проточной цитофлуориметрии), современные методики сбора, анализа информации и статистической обработки полученных данных, позволившие выполнить диссертационную работу на высоком методическом и научном уровне.

Личный вклад соискателя состоит: в разработке дизайна исследования, участии в анализе клинических и лабораторных данных больных и доноров, непосредственном проведении экспериментальной части исследования, обработке и интерпретации полученных результатов, участии в апробации и подготовке публикаций по выполненной работе, в представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

В рамках дискуссии оппонентом Андреевой Еленой Ромуальдовной заданы вопросы:

1. В работе детально охарактеризованы профили транскрипции генов ММСК и КОЕ-ф. Насколько эти данные могут быть использованы для интерпретации изменения активности кодируемых молекул. Имеются ли у Вас или в литературе данные об уровне кодируемых продуктов в популяциях ММСК и КОЕ-ф?

2. В литобзоре на стр. 14. «...непосредственная регуляция функций СКК мегакариоцитами отражает наличие обратной связи от дифференцированных потомков к наиболее ранним гемопозитическим предшественникам». Какие еще есть примеры подобной регуляции?

3. Что известно про иммуномодуляторную активность стромальных предшественников из костного мозга при апластической анемии?

4. В работе показано, что транскрипция иммуномодуляторных генов выше в КОЕ-ф по сравнению с ММСК. Какое это может иметь патофизиологическое значение?

Соискатель аргументированно ответил на все заданные в ходе заседания вопросы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается сформулированными обоснованными выводами, логично вытекающими из полученных результатов.

Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям,

удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 25 января 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании 20.03.2024 г. диссертационный совет принял решение – за выявление особенностей стромальных предшественников кроветворного микроокружения при апластической анемии разной степени тяжести присудить Дорофеевой Алене Игоревне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из которых 15 докторов наук по специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета


Судариков А.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета

Сысоева Е.П.

20.03.2024 г.