

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Дорофеевой Алены Игоревны «Стромальные предшественники из костного мозга при апластической анемии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

### **Научная новизна и практическая значимость.**

Апластическая анемия является редким заболеванием, характеризующимся гибелью стволовых клеток костного мозга, и снижением их пролиферативной способности, в результате чего ткань костного мозга замещается жировой тканью, и количество клеток крови снижается. Апластическая анемия (АА) вызывается аутоиммунной реакцией на клетки-предшественники, однако, причины различий между разными формами АА и точные механизмы развития заболевания остаются не до конца понятными. Несмотря на прогресс в лечении АА, часть пациентов, особенно пожилых, для которых невозможна пересадка костного мозга, плохо поддаются лечению. Таким образом диссертация Дорофеевой Алены Игоревны, посвященная исследованию механизмов развития апластической анемии является актуальной и значимой с научной и научно-практической точки зрения.

### **Достоверность результатов и обоснованность выводов.**

Вначале автор показывает, что суммарная клеточная продукция ММСК у пациентов с разными формами АА не различается, однако скорость пролиферации ММСК отличается у пациентов с АА (НАА и ТАА+СТАА) по сравнению с ММСК здоровых доноров. При этом способность к ответу на индукцию остеогенной и адипогенной дифференцировки в ММСК больных АА сохранена, что говорит о том, что замещение кроветворной ткани на жировую и нарушение функционирования остеобластной ниши не связано с дифференцировочным потенциалом ММСК. Также у больных АА повышена способность поддерживать ранних предшественников, что вероятно связано с компенсацией более низкого пролиферационного потенциала.

В работе показаны отличия профилей экспрессии ММСК от КОЕф, в которых достоверно повышена экспрессия генов SPP1, CXCL12, KITLG, ассоциированных с поддержанием СКК в нише КМ, а также генов ИДО-1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, CD274 и HLA-DRA, ассоциированных с иммуносупрессией и активацией стромальных предшественников.

Далее автор показывает, что уровень экспрессии генов, ассоциированных с пролиферацией, регуляцией кроветворения и иммуномодуляцией, в стромальных предшественниках из КМ больных АА изменен по сравнению со значениями доноров. Так у больных АА повышена экспрессия генов рецепторов ростовых факторов (FGFR1, FGFR2, PDGFRA, PDGFRB). Еще одним важным различием является повышение экспрессии гена NES. Наконец, в работе показаны различия в экспрессии генов, контролирующей иммунную систему между здоровыми донорами, и больными тяжелыми формами АА - ИЛ-1 $\beta$ , ИДО-1, ИЛ-10, HLA-DRA.

Отличия в профиле экспрессии генов в ММСК и КОЕф из КМ больных НАА и ТАА+СТАА указывают на различия в механизмах развития аплазии при данных формах заболевания. Таким образом, в работе впервые показано, что компартмент костномозговых стромальных предшественников принципиально различается при не тяжелой АА и в группе, включающей тяжелую АА и свертяжелой АА (ТАА+СТАА).

Результаты диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях. По результатам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, в том числе 2 статьи в научных рецензируемых изданиях из перечня ВАК РФ. Результаты работы были представлены на российских и международных научных конференциях.

Автореферат диссертации написан четко и ясно, материал изложен логично, результаты представлены в таблицах. Выводы, полученные в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленным цели и задачам. Работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне с использованием подходов современной гематологии и молекулярной биологии. Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

## **Заключение**

Анализ автореферата Дорофеевой Алены Игоревны позволяет заключить, что диссертационная работа «Стромальные предшественники из костного мозга при апластической анемии», выполненная под руководством доктора биологических наук Шипуновой Ирины Николаевны, является законченным научно-квалификационным трудом.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему и методическому уровню представленная диссертационная работа Дорофеевой Алены Игоревны 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 наук, а ее автор заслуживает ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

«Институт биологии гена Российской академии наук»

кандидат биологических наук

Александра Владимировна Брутер

«23» февраля 2024 г.

Подпись к.б.н. Брутер А.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБУН ИБГ РАН,

доктор биологических наук



Набирочкина Елена Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологии гена Российской академии наук»

119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5,

тел: +7 (499) 135-60-89, e-mail: [info@genebiology.ru](mailto:info@genebiology.ru), <https://www.genebiology.ru/>