

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

**«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

(ФГБНУ НИИМЧ)

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел/факс 8 (499) 120-80-65 – директор; 8 (499) 120-43-03 – зам. директора по научной работе
8 (499) 120-95-86 – зам. директора по общим вопросам; 8 (499) 120-94-79 – зам. директора по экономическим и
правовым вопросам; 8 (499) 120-44-08 – бухгалтерия;

e-mail: morfolhum@mail.ru; www.morfolhum.ru

Р/сч. 40501810600002000079 БИК 044583001 в УФК по г. Москве; Отделение 1 Москва г. Москва 705 Л/сч. 20736Ц36910;
2136Ц36910 ИНН 7727038641/772701001

Исх. №

02/265

«30» сентября 2015г.



УТВЕРЖДАЮ
Директор ФГБНУ НИИМЧ
д.м.н., профессор
О.В.Макарова
сентября 2015 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ
О НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ**

диссертационной работы Поташниковой Дарьи Марковны «Сравнение нормальных и опухолевых CD5-положительных В-клеток человека», представленной в диссертационный совет Д.501.001.52 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность темы выполненной работы

Безусловная актуальность темы проведенного исследования определяется необходимостью поиска новых критериев для дифференциальной диагностики CD5-положительных лимфом разной степени агрессивности, данных о молекулярных механизмах малигнизации В-клеток, нерешенностью проблемы клеток-предшественников CD5-положительных лимфом, ограниченным количеством исследований сигнальных белков, ассоциированных с В-клеточным рецептором (BCR), играющим основополагающую роль в выживании и дифференцировке В-лимфоцитов. Поэтому в теоретическом и практическом аспектах является чрезвычайно важным исследование компонентов BCR-каскада для выявления различий между разными нозологическими формами лимфом, а также сравнение

уровней экспрессии этих генов в чистых популяциях опухолевых и неопухолевых В-клеток, в том числе в популяции CD5-экспрессирующих В-лимфоцитов миндалин. Это определило цель исследования - разделение В-клеточных лимфом (В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ), лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), группа лимфом «серой зоны») и нормальных В-лимфоцитов по уровню экспрессии генов сигнальных BCR-ассоциированных белков.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые показано, что В-зрелоклеточные лимфомы и неопухолевые В-лимфоциты различаются по уровням экспрессии генов сигнальных белков BCR-каскада.

Впервые установлено, что В-ХЛЛ и ЛКМЗ достоверно отличаются друг от друга по уровням экспрессии мРНК большинства сигнальных BCR-ассоциированных молекул, что дает дополнительные возможности для дискриминации этих двух нозологий.

Проведенный впервые анализ уровней экспрессии генов сигнальных белков в лимфомах с характеристиками, промежуточными между В-ХЛЛ и ЛКМЗ (лимфомы «серой зоны»), позволил выявить достоверные различия между тремя исследованными нозологическими группами.

Охарактеризован иммунофенотип малой субпопуляции CD5-положительных неопухолевых В-клеток миндалин человека, позволивший оценить степень их сходства с основными CD5+ В-клеточными лимфомами.

Сравнение опухолевых клеток В-ХЛЛ и нормальных В-лимфоцитов (как с неканонической экспрессией CD5, так и без нее) показало пониженный уровень экспрессии генов сигнальных белков, за исключением гена *CD79A*, в опухоли по сравнению со всеми нормальными В-лимфоцитами.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическое значение работы заключается в выявлении достоверных различий В-ХЛЛ и ЛКМЗ по уровням экспрессии мРНК большинства сигнальных BCR-ассоциированных белков, что указывает на различие механизмов малигнизации В-клеток и имеет существенное значение для понимания фундаментальных основ онкогенеза.

Полученные данные позволяют говорить об общем, за исключением гена *ZAP70*, паттерне экспрессии сигнальных белков BCR-каскада для нормальных В-лимфоцитов независимо от их поверхностного иммунофенотипа и гистологической локализации.

Полученные в работе результаты перспективны для поиска новых подходов к терапии лимфоидных опухолей различных нозологических групп.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Д.М. Поташниковой представляет собой масштабное комплексное исследование, выполненное с помощью классических и современных методов исследования в области клеточной биологии, цитологии и гистологии, таких как иммуногистохимический анализ, проточная цитофлуориметрия, клеточная сортировка, количественная ПЦР в реальном времени. Высокий методический уровень исследования, большое количество материала (образцы CD5+ В-зрелоклеточных опухолей 102 пациентов и 65 образцов неопухолевой лимфоидной ткани), соблюдение норм биоэтики, количественный анализ показателей, корректная статистическая обработка данных позволяют считать основные положения и выводы диссертационной работы достоверными и научно обоснованными.

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, состоит из глав «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», выводов, списка литературы, включающего 251 источник, приложений. Результаты исследования документированы 13 таблицами и 18 рисунками, в т.ч. микрофотографиями высокого качества.

Работа является логически завершенной, выводы диссертации четки, конкретны и полностью основаны на полученных автором экспериментальных данных. Результаты исследований опубликованы в 7 печатных работах: 3 статьях в зарубежных научных журналах, 1 статье – в журнале, рекомендованном ВАК, 3 тезисах международных конференций.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Данные о различии уровней экспрессии генов сигнальных молекул, участвующих в передаче сигнала через В-клеточный рецептор, могут быть использованы для дифференциальной диагностики лимфоидных опухолей. Определение уровней экспрессии генов тирозинкиназ у пациентов перспективно для определения стратегии лечения пациентов, поскольку ингибиторы тирозинкиназ как терапевтические агенты в последние

годы стали широко применяться в лечении В-клеточных опухолей, в т.ч. В-клеточного хронического лимфолейкоза. Полученные автором данные об экспрессии мРНК генов сигнальных белков (тирозинкиназ и тирозинфосфатаз) ВCR-каскада в субпопуляциях опухолевых и нормальных В-лимфоцитов могут быть включены в курсы лекций по клеточной биологии, иммунологии, гематологии высших биологических и медицинских образовательных учреждений.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала


Личный вклад соискателя заключается в проведении экспериментальных исследований, характеристике первичных CD5+ В-клеточных лимфом с использованием ключевых диагностических методов; определении уровня экспрессии мРНК генов сигнальных компонентов ВCR-каскада в CD5+ В-клеточных лимфомах для выявления различий между разными нозологическими формами с известным фенотипом; иммунофенотипической характеристике CD5+ В-лимфоцитов миндалин человека; сравнительном анализе экспрессии мРНК генов сигнальных компонентов ВCR-каскада в изолированных субпопуляциях опухолевых и неопухолевых лимфоцитов человека. Результаты получены с помощью современных методов исследования с использованием адекватных контролей. В 6 из 7 опубликованных по теме диссертации работ Д.М. Поташникова является первым или вторым автором, что свидетельствует о решающем вкладе соискателя в анализ и обобщение данных, формулировку положений и выводов, написание и публикацию работ.

Заключение

Диссертационная работа Поташниковой Дарьи Марковны «Сравнение нормальных и опухолевых CD5-положительных В-клеток человека» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – разделение В-клеточных лимфом и нормальных В-лимфоцитов по уровню экспрессии генов сигнальных ВCR-ассоциированных белков. Полученные результаты имеют важное теоретическое и практическое значение для клеточной биологии и цитологии, а также для гематологии, иммунологии, онкологии и прикладных медико-биологических исследований.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация Поташниковой Дарьи Марковны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв обсужден и утвержден на совместной конференции лабораторий роста и развития, иммуноморфологии воспаления, клеточной иммунопатологии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (протокол № 14 от 2 сентября 2015 г.).

Доктор биологических наук,
профессор по специальности
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология
заведующий лабораторией клеточной иммунопатологии и
биотехнологии ФГБНУ «НИИ морфологии человека»;
117418 Москва, ул. Цюрупы, д.3; (499)128-87-01; 
электронная почта morfolhum@mail.ru

Болтовская Марина Николаевна

Подпись Болтовской М.Н. заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ морфологии человека»
доктор медицинский наук



Михайлова Лилия Петровна

В диссертационный совет Д 501.001.52

при Московском Государственном Университете им. М.В.Ломоносова

в аттестационное дело Поташниковой Дарьи Марковны

по кандидатской диссертации «Сравнение нормальных и опухолевых CD5-положительных В-клеток человека» по специальности

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

(биологические науки)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»
Сокращенное наименование организации	ФГБНУ НИИМЧ
Место нахождения	Российская Федерация, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
Почтовый адрес	117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3
Телефон	+7 (499)120-80-65
Фамилия имя, отчество руководителя ведущей организации	Макарова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека»
Фамилия имя, отчество сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Болтовская Марина Николаевна, зав. лабораторией клеточной иммунопатологии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека»
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	http://www.morfolhum.ru
Адрес электронной почты	morfolhum@mail.ru
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>1. Гаганов Л.Е., Казанцева И.А, Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Особенности экспрессии E-кадгерина в карциномах желудка // Альманах клинической медицины. - 2011. – № 25. С. 3-8</p> <p>2. Гаганов Л.Е., Казанцева И.А, Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Варианты карцином желудка по иммуногистохимической экспрессии муцинов и CD 10// Архив патологии. - 2012. – № 2. – С. 3-6.</p> <p>3.Симонова Е.Ю. Сравнительная характеристика морфофункционального состояния органов иммунной системы и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови самцов и самок крыс Вистар.// Морфологические ведомости. – 2012. – №1. – С. 60–66.</p> <p>4.Симонова Е.Ю., Косырева А.М. Половые различия субпопуляционного состава лимфоцитов и фагоцитарной активности гранулоцитов периферической крови у крыс Вистар</p>

	<p>// Иммунология. – 2012. – №3, том 33. – С. 120–123.</p> <p>5.Артемяева К.А., Болтовская М.Н., Богданова И.М., Обернихин С.С., Земляков А.Е., Калюжин О.В. Структурные изменения селезенки при аллогенной беременности у мышей с нормальной фертильностью, высоким уровнем спонтанных и мурамилдипептид-индуцированных абортотворений // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2013.- № 3.- С. 5-10.</p> <p>6.Старосветская Н.А., Гуревич Л.Е., Болтовская М.Н., Корсакова Н.А., Степанов А.А. Экспрессия гликоделина в опухолях поджелудочной железы //Клиническая и экспериментальная морфология. - 2013.-№2.- С. 23-28</p> <p>7.Старосветская Н.А., Назимова С.В., Степанова И.И., Степанов А.А., Болтовская М.Н. Получение комплекса моноклональных антител для иммуногистохимических исследований в области физиологии и патологии репродукции //Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. - №2.- с. 22-27</p>
--	---

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками

Ученый секретарь
 Федерального государственного бюджетного
 научного учреждения «Научно-исследовательский
 институт морфологии человека» д.м.н.



Л.П. Михайлова