

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Повещенко Ольги Владимировны «Морфофункциональные характеристики субпопуляций мобилизованных из костного мозга мононуклеарных клеток крови при хронической сердечной недостаточности» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертационная работа Повещенко Ольги Владимировны посвящена решению одной из актуальных фундаментальных задач клеточной биологии – изучению морфо/фенотипических и функциональных свойств стволовых клеток, в том числе эндотелиальных прогениторных клеток периферической крови в условиях их мобилизации путем введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, как неинвазивного способа получения стволовых клеток. Актуальность определяется и тем, что хроническая сердечная недостаточность является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности. Четко сформулированная цель работы достигается путем решения задач исследования, выстроенных в логической последовательности. Задачи соответствуют цели исследования.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Так автором, впервые установлена эффективность мобилизации ЭПК из костного мозга в периферическую кровь у пациентов с тяжелой формой ХСН. Проведено комплексное исследование фенотипа и функциональной активности ЭПК, мобилизованных введением G-CSF, у пациентов с ХСН. Показана гетерогенность популяций, находящихся на разных стадиях дифференцировки.

Впервые изучена пролиферативная активность мононуклеарных клеток (МНК) пациентов с ХСН, способность к миграции *in vitro*, установлен спектр секретируемых биологически активных веществ до и после мобилизации G-CSF. Показано, что после курса мобилизации G-CSF происходит увеличение пролиферативного потенциала мононуклеаров пациентов с ХСН на различные митогенные и цитокиновые стимулы (Кон А, Еро, G-CSF), увеличение количества колониеобразующих единиц и экспрессии рецептора хоуминга CXCR₄ на CD34⁺

ЭПК. Культивируемые МНК пациентов секретируют цитокины с регуляторными, в том числе и ангиогенными свойствами, такие как IL-10, IL-18, IL-8, Еро, VEGF, TNF- α , G-CSF. Выявлена взаимосвязь циркулирующих ЭПК различной степени дифференцировки и продукции цитокинов и ростовых факторов МНК пациентов с ХСН.

Впервые получены ЭПК *in vitro* при культивировании МНК пациентов с ХСН после мобилизации. Показано, что культивируемые в «ранние» и «поздние» сроки ЭПК пациентов с ХСН обладают различной пролиферативной и секреторной активностью. Показано, что «ранние» эндотелиальные прогениторные клетки секретируют более высокий уровень IL-10, IL-18, IL-8, Еро, VEGF, TNF- α и NO. Продemonстрировано, что белки внеклеточного матрикса оказывают влияние на уровень секретируемых биологически активных веществ ЭПК при культивировании.

Впервые показано, что эндотелиальные прогениторные клетки пациентов и зрелые эндотелиальные клетки клеточной линии EA.hy926 взаимовлияют на функциональное состояние друг друга. Исследование пролиферативного и миграционного потенциала клеток под влиянием растворимых секреторных продуктов позволило получить новые данные о паракринных механизмах взаимовлияния различной степени дифференцировки эндотелиальных клеток. Кондиционная среда, полученная при культивировании клеток, содержит проангиогенные факторы, которые обуславливают функциональный потенциал как недифференцированных, так и зрелых эндотелиальных клеток.

Чрезвычайно важными как с теоретической, так и с практической точки зрения является анализ связи показателей содержания в периферической крови пула клеток с прогениторной активностью и продукции цитокинов МНК мобилизованными G-CSF у пациентов с ХСН, с функциональными параметрами клинической эффективности при интрамиокардиальном введении МНК.

В целом полученные автором данные представляют собой значительный вклад в разработку нового научного направления, свидетельствуют о теоретической и практической ценности диссертационной работы.

Исследование проведено на высоком методическом уровне при достаточном

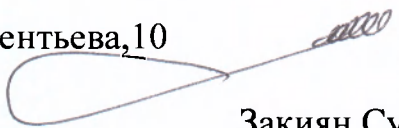
количестве материала, адекватная статистическая обработка обуславливают достоверность и обоснованность выводов диссертационной работы. По теме диссертации опубликована 41 печатная работа, из них 17 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ.

Автореферат достаточно полно отображает полученные результаты исследования, проведенные на высоком методическом уровне. Выводы хорошо сформулированы, конкретны. Материалы диссертации широко представлены на научных конференциях и симпозиумах.

Заключение. Автореферат на диссертацию Повещенко Ольги Владимировны «Морфофункциональные характеристики субпопуляций мобилизованных из костного мозга мононуклеарных клеток крови при хронической сердечной недостаточности» отвечает пункту 25 Положения о присуждении ученых степеней.

На основании автореферата можно сделать заключение, что представленное диссертационное исследование соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Зав. лабораторией эпигенетики развития
ФГБНУ «Институт цитологии и генетики» СО РАН
д.б.н., профессор
630090, Новосибирск, Россия, пр.ак.Лаврентьева,10
(383) 363-49-80
e-mail: zakian@bionet.nsc.ru


Закян Сурен Минасович

