

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор Федерального
государственного бюджетного



образовательного учреждения
высшего образования «Московский
государственный университет имени
М.В.Ломоносова»

д.ф.-м.н., профессор,
А.А. Федянин

«19» сентября 2023 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова» (ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова)

Диссертационная работа в виде научного доклада Ефименко Анастасии Юрьевны на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Роль мезенхимных стромальных клеток в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток» выполнена в Институте регенеративной медицины (директор – д.б.н., акад. В.А. Ткачук) Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова 14.04.2022, протокол № 2.

Ефименко Анастасия Юрьевна, 1983 года рождения, гражданка России, в 2006 году окончила с отличием Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова с присуждением квалификации «Врач» по специальности «Лечебное дело» (диплом ВСА 0545948 от 30.06.2006).

В 2011 году в диссертационном совете Д 212.203.13 при Российском университете дружбы народов Федерального агентства по образованию Российской Федерации защитила диссертацию на тему «Влияние возраста на ангиогенные свойства мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (12 октября 2011 года, протокол № 10-01). Диплом кандидата медицинских наук сер. ДКН, №154797. выдан на основании Приказа Минобрнауки от 05.04.2012 № 84/нк-1.

Научный консультант:

Ткачук Всеволод Арсеньевич, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, декан факультета фундаментальной медицины, заведующий кафедрой биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины, директор Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертационная работа в виде научного доклада на тему: «Роль мезенхимных стромальных клеток в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток» была обсуждена на совместном заседании научного коллектива Института регенеративной медицины, Научно-технического совета и Ученого совета Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол № 1 от 18.10.2023г.).

По итогам обсуждения диссертационной работы в виде научного доклада принято следующее заключение:

Диссертационная работа Ефименко А.Ю. посвящена изучению механизмов участия мезенхимных стромальных клеток в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток.

Актуальность проблемы

За обновление тканей взрослого организма и их восстановление после повреждения отвечают постнатальные стволовые клетки. Физиологические функции стволовых клеток регулируются специфическим микроокружением, в котором они локализованы. Предположение об участии микроокружения в регуляции поведения стволовой клетки впервые было выдвинуто А.А. Максимовым в начале XX века и впоследствии подтверждено А.Я. Фриденштейном. Позднее Р. Скофильд предложил концепцию «ниши стволовой клетки», обобщающую регуляторные функции специализированного микроокружения. В настоящий момент установлено, что компоненты ниши контролируют самообновление и дифференцировку стволовых клеток в ответ на локальные или системные сигналы, а нарушение функции ниши стволовой клетки может приводить к утрате целостности и работоспособности ткани.

Однако, ниша стволовой клетки в некоторой степени способна к восстановлению собственной структуры и функции. Ключевыми участниками этого процесса могут являться мезенхимные стромальные клетки (МСК), присутствующие во многих типах ниш стволовых клеток. Так, доказано участие МСК в поддержании поврежденной ниши и непосредственно стволовых клеток, реализуемое предположительно за счет секреции паракринных факторов. Более того, воздействие на МСК факторов, ассоциированных с повреждением ткани,

способствует секреции этими клетками факторов роста, цитокинов, регуляторных молекул в составе внеклеточных везикул и других компонентов, стимулирующих пролиферацию и дифференцировку резидентных стволовых клеток, ангиогенез и нейрогенез, а также регулирующих активность иммунных клеток.

Актуальность настоящей работы определяется недостаточно глубоким пониманием клеточных и молекулярных механизмов участия МСК в поддержании функционирования и восстановления после повреждения ниш стволовых клеток. Исследование было сфокусировано на установлении механизмов реализации регуляторных эффектов МСК в отношении ниш тканеспецифичных стволовых клеток через действие секретомы клеток, в том числе его отдельных фракций. Для этого были проанализированы ключевые известные механизмы участия МСК в поддержании функционирования различных ниш постнатальных стволовых клеток в норме и при повреждении, в том числе при старении. В рамках работы были выделены и охарактеризованы основные фракции секретомы МСК человека и установлена их роль в регуляции мультипотентных стволовых клеток и поддерживающих клеток, входящих в состав их ниш. Ключевые механизмы участия секретомы МСК в регенераторном действии этих клеток на ниши стволовых клеток были раскрыты на примере ниши сперматогониальных стволовых клеток. Полученные в рамках исследования результаты, доказывающие способность секретомы МСК восстанавливать функцию ниши на примере увеличения фертильности самцов крыс при нарушении сперматогенеза, легли в основу разработки прототипа биологического лекарственного препарата на основе секретомы МСК человека для стимуляции регенерации тканей за счет восстановления поврежденных ниш стволовых клеток.

Новизна научных результатов

Впервые показана ключевая роль секретомы МСК в регуляции различных ниш стволовых клеток и раскрыты механизмы восстановления ниш при введении секретомы МСК. Впервые показано, что эффекты МСК и секретомы этих клеток в отношении восстановления поврежденной ниши сравнимы, что продемонстрировано в прямом сравнительном эксперименте. Впервые установлена способность секретомы МСК восстанавливать функцию ниши на примере увеличения фертильности самцов крыс при нарушении сперматогенеза, подавлять развитие фиброза в исходе повреждения и регулировать направленную дифференцировку стволовых клеток. На основании полученных данных впервые предложен подход, основанный на применении секретомы МСК для направленной модуляции ниш стволовых клеток с целью стимуляции регенерации тканей. Разработана и оптимизирована технология получения и

стандартизации прототипа первого в своем классе биологического лекарственного препарата на основе секрета МСК человека. Новизна и практическая значимость работы подтверждаются полученными патентами (патент РФ #2766707 от 15 марта 2022 г., патент РФ #2718907 от 15 апреля 2020 г., патент РФ #2652902 от 3 мая 2018 г., патент РФ #2653779 от 14 мая 2018 г., патент РФ #2620167 от 23 мая 2017 г., патент РФ #2574017 от 30 сентября 2014 г., патент РФ #2443778 от 27 февраля 2012 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в рамках диссертационной работы результаты расширяют понимание физиологической роли МСК в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток. МСК входят в состав большинства известных ниш постнатальных стволовых клеток и являются ключевыми клетками, участвующими в поддержании функционирования ниш в норме и при повреждении, благодаря способности воспринимать системные и локальные сигналы, регулировать дифференцировку стволовых и прогениторных клеток, активизировать восстановление компонентов ниши и привлекать в нее функциональные клетки, обеспечивать адекватные регуляторные сигналы в нише и стимулировать ангиогенез и нейрогенез. Полученные результаты доказывают, что указанные механизмы реализуются преимущественно за счет секреции МСК биоактивных факторов, воздействующих на компоненты ниши. В составе секрета МСК человека различными методами выделены и охарактеризованы основные фракции секретиромых белковых факторов, молекул, переносимых в составе внеклеточных везикул, и компонентов внеклеточного матрикса. Показано, что состав секрета меняется при старении МСК и под действием факторов, связанных с повреждением тканей, что существенно влияет на способность этих клеток участвовать в обновлении и регенерации тканей. Материал диссертационной работы раскрывает механизмы участия секрета МСК в регенераторном действии этих клеток на нишу стволовых клеток на примере повреждения ниши сперматогониальных стволовых клеток (ССК) в модели двустороннего абдоминального крипторхизма у крыс. Показано, что эффекты МСК и секрета этих клеток в отношении восстановления поврежденной ниши сравнимы, что указывает на важнейшую роль паракринной активности этих клеток в нише. При этом обнаружено, что регенераторные эффекты секрета МСК реализуются преимущественно на уровне поддерживающих клеток ниши ССК. Локальное введение секрета МСК под белочную оболочку яичка вызывает восстановление нормальной структуры семенных канальцев, стимулирует миграцию клеток Сертоли в зону повреждения, приводит к восстановлению секреции тестостерона клетками Лейдига и нормализации уровня тестостерона в плазме крови, увеличивает

количество клеток дифферона сперматогониальных стволовых клеток: сперматоцитов и сперматозоидов, что способствует повышению как общего количества, так и количества подвижных форм сперматозоидов и восстановлению фертильности самцов.

В рамках диссертационного исследования установлено, что все фракции секретома МСК могут участвовать в регуляции функций мультипотентных стволовых клеток и поддерживающих клеток, входящих в состав их ниш. Так секретируемые МСК факторы роста, в том числе такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста гепатоцитов (HGF), а также микроРНК, переносимые в составе внеклеточных везикул (микроРНК-21, -29с, -92а, -129), играют критически важную роль в способности МСК стимулировать ангиогенез и подавлять развитие фиброза путем ингибирования дифференцировки фибробластов в миофибробласты и стимуляции дедифференцировки миофибробластов, что было показано на моделях *in vitro* и *in vivo*. Установлены механизмы, за счет которых секретируемые МСК компоненты внеклеточного матрикса поддерживают жизнеспособность колоний тканеспецифичных стволовых клеток и потенцируют ответ мультипотентных стволовых клеток при индукции дифференцировки в различных направлениях. Полученные результаты могут стать основой для дальнейшего углубленного изучения механизмов участия МСК в регуляции регенерации тканей через воздействие на ниши тканеспецифичных стволовых клеток. Данные диссертационного исследования были использованы для разработки новых подходов к лечению тяжелых заболеваний с помощью методов регенеративной медицины, в рамках направления так называемой “клеточной терапии без клеток”, основанной на использовании компонентов клеточного секретома в качестве терапевтических средств. Так, полученные экспериментальные данные позволили впервые обосновать возможность восстановления поврежденной ниши сперматогониальной стволовой клетки с помощью экзогенного локального введения секретома МСК и доказать преимущества этого подхода по сравнению с локальным введением самих клеток. На основании этих результатов разработан прототип биологического лекарственного препарата «МедиРег» на основе секретома МСК человека для лечения мужского бесплодия необструктивного генеза, предложен механизм действия препарата, разработаны технология получения и подходы к его стандартизации. Полученные результаты доклинического изучения эффективности и безопасности препарата вошли в состав регистрационного досье с целью получения разрешения на проведение клинических исследований.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Выводы по результатам диссертационной работы основаны на достоверных результатах, полученных при использовании релевантных экспериментальных моделей. Достоверность результатов экспериментов обеспечивается за счет достаточного количества наблюдений, адекватной выборки экспериментальных групп, грамотным использованием современных методов статистической обработки данных и аналитических методов исследования. Интерпретация результатов была проведена на основании анализа данных мировой научной литературы по соответствующей тематике. Выводы сделаны на основании достоверных результатов, представленных в работе, и отвечают на поставленные цели и задачи. Положения, выносимые на защиту, сформулированы конкретно и научно обоснованы.

Научная зрелость соискателя

Соискателем опубликовано более 80 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в базы Web of Science и Scopus, индекс Хирша = 20 (Web of Science) - 21 (Scopus). В 51 из них опубликованы результаты, представленные в данной диссертационной работе, включая 34 публикации за последние 10 лет (2013–2022) в научных изданиях первого и второго квартилей (Q1 и Q2, соответственно) по базам данных Web of Science и Scopus и 16 публикаций в научных изданиях, индексируемых наукометрической базой данных RSCI. Основные положения диссертационной работы опубликованы в высокорейтинговых международных журналах (в том числе в Experimental and Molecular Medicine, Cell Communication and Signaling, Biomedical Journal, Stem cell research & therapy, Biomedicine and Pharmacotherapy, Stem Cells Translational Medicine, Journal of Translational Medicine, Frontiers in Cell and Developmental Biology, Cells и других) и представлены на многочисленных российских и международных конференциях. Исследования Ефименко А.Ю. были поддержаны грантами Президента РФ, Российского фонда фундаментальных исследований, Российского научного фонда и Минобрнауки РФ. Под руководством и со-руководством Ефименко А.Ю. защищены три кандидатские диссертации.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа в виде научного доклада «Роль мезенхимных стромальных клеток в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток», представленная Ефименко Анастасией Юрьевной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по своей тематике, содержанию и полученным результатам полностью соответствует научной специальности 1.5.5. — Физиология человека и животных (медицинские науки) (пункты 2, 3, 6, 14 паспорта научной специальности).

Оценка выполненной соискателем работы

По актуальности поставленных задач, высокому методическому уровню исследований, новизне полученных результатов и их научной и практической значимости диссертационная работа Ефименко Анастасии Юрьевны полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертационной работе на соискание ученой степени доктора медицинских наук в виде научного доклада, в том числе п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции с актуальными изменениями)), а содержание диссертационной работы соответствует научной специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных».

Личный вклад соискателя состоит в том, что все представленные данные получены Ефименко А. Ю. или под ее непосредственным руководством. Ефименко А. Ю. лично планировала дизайн экспериментов и осуществляла их выполнение на всех этапах работы, проводила выбор методов, критический анализ результатов, статистическую обработку данных, создание иллюстративного материала для статистических данных, подготовку публикаций, тезисов, монографий и патентных заявок по теме диссертации. Диссертация Ефименко А. Ю. является самостоятельной научно-исследовательской работой, которая свидетельствует о профессиональной компетенции автора.

Материалы диссертации полностью изложены в 51 статье, опубликованных за последние 10 лет (2014-2023 гг.) в рецензируемых изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и изданиях, приравненных к ним, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям в виде научного доклада в пп. 11-13 "Положения о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции с актуальными изменениями на 26 октября 2023 г.). Из них 34 статьи за последние 10 лет опубликованы в научных изданиях первого и второго квартилей (Q1 и Q2, соответственно), индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, а 16 статей - в научных изданиях, индексируемых наукометрической базой данных RSCI. По теме диссертации получено 7 патентов на изобретение РФ.

Статьи в научных изданиях из Q-1 или Q-2, индексируемых международными базами данных:

1. (Q1) Basalova Nataliya, Arbatskiy Michail, Popov Vladimir, Grigorieva Olga, Vigovsky Maxim, Zaytsev Ivan, Novoseletskaia Ekaterina, Sagaradze Georgy, Danilova Natalia, Malkov Pavel, Cherniaev Andrey, Samsonova Maria, Karagyaury Maxim, Tolstoluzhinskaya Anastasiya, Dyachkova Uliana, Akopyan Zhanna, Tkachuk Vsevolod, Kalinina Natalia, **Efimenko Anastasiya**. Mesenchymal stromal cells facilitate resolution of pulmonary fibrosis by miR-29c and miR-129 intercellular transfer. *Experimental and Molecular Medicine*. 2023; 55: 1399–1412. IF (WoS, Scopus) = 12.172 <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01017-w>

2. (Q1) Novoseletskaia, E.S., Evdokimov, P.V. & **Efimenko, A.Y.** Extracellular matrix-induced signaling pathways in mesenchymal stem/stromal cells. *Cell Communication and Signaling*. 2023; 21: 244. IF (WoS, Scopus) = 8.4 <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01252-8>

3. (Q1) Sagaradze G, Monakova A, Efimenko A. Potency Assays for Mesenchymal Stromal Cell Secretome-Based Products for Tissue Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(11):9379. IF (WoS, Scopus) = 6.208. <https://doi.org/10.3390/ijms24119379>

4. (Q1) Basalova N, Illarionova M, Skryabina M, Vigovskiy M, Tolstoluzhinskaya A, Primak A, Chechekhina E, Chechekhin V, Karagyaury M, **Efimenko A**. Advances and Obstacles in Using CRISPR/Cas9 Technology for Non-Coding RNA Gene Knockout in Human Mesenchymal Stromal Cells. *Non-Coding RNA*. 2023; 9(5):49. IF (WoS, Scopus) = 4.3 <https://doi.org/10.3390/ncrna9050049>

5. (Q1) Dzhauari S, Basalova N, Primak A, Balabanyan V, **Efimenko A**, Skryabina M, Popov V, Velichko A, Bozov K, Akopyan Z, et al. The Secretome of Mesenchymal Stromal Cells in Treating Intracerebral Hemorrhage: The First Step to Bedside. *Pharmaceutics*. 2023; 15(6):1608. IF (WoS, Scopus) = 5.4. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061608>

6. (Q2) Sorokina Anna Grigorevna, Orlova Iana Arturovna, Grigorieva Olga Aleksandrovna, Novoseletskaia Ekaterina Sergeevna, Basalova Nataliya Andreevna, Alexandrushkina Natalya Andreevna, Vigovskiy Maksim Aleksandrovich, Kirillova Karina Igorevna, Balatsky Alexander Vladimirovich, Samokhodskaya Larisa Mihailovna, Danilova Natalya Vladimirovna, Dyachkova Uliana Denisovna, Kakotkin Victor Victorovich, Asratyan David Albertovich, Akopyan Zhanna Alekseevna, **Efimenko Anastasia Yurievna**. Correlations between biomarkers of senescent cell accumulation at the systemic, tissue and cellular levels in elderly patients. *Experimental Gerontology*. 2023; 177: 112176. IF (WoS, Scopus) = 4.253. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112176>

7. (Q1) Grigorieva Olga, Basalova Nataliya, Vigovskiy Maksim, Arbatskiy Mikhail, Dyachkova Uliana, Kulebyakina Maria, Kulebyakin Konstantin, Tyurin-Kuzmin Pyotr, Kalinina Natalia, **Efimenko Anastasia**. Novel Potential Markers of

Myofibroblast Differentiation Revealed by Single-Cell RNA Sequencing Analysis of Mesenchymal Stromal Cells in Profibrotic and Adipogenic Conditions. *Biomedicines*. 2023; 11(3): 840. IF (WoS, Scopus) = 4.757. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030840>

8. (Q1) Chechekhin V, Ivanova A, Kulebyakin K, Sysoeva V, Naida D, Arbatskiy M, Basalova N, Karagyaur M, Skryabina M, **Efimenko A**, Grigorieva O, Kalinina N, Tkachuk V, Tyurin-Kuzmin P. Alpha1A- and Beta3-Adrenoceptors Interplay in Adipose Multipotent Mesenchymal Stromal Cells: A Novel Mechanism of Obesity-Driven Hypertension. *Cells*. 2023; 12(4):585. IF (WoS, Scopus) = 7.666. <https://doi.org/10.3390/cells12040585>

9. (Q1) Sagaradze GD, Monakova AO, Basalova NA, Popov VS, Balabanyan VY, **Efimenko AY**. Regenerative medicine for male infertility: a focus on stem cell niche injury models. *Biomedical Journal*. 2022; 45(4): 607-614. IF (WoS, Scopus) = 7.892. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.01.015>

10.(Q1) Voynova E, Kulebyakin K, Grigorieva O, Novoseletskaia E, Basalova N, Alexandrushkina N, Arbatskiy M, Vigovskiyy M, Sorokina A, Zinoveva A, Bakhchinyan E, Kalinina N, Akopyan Z, Tkachuk V, Tyurin-Kuzmin P and **Efimenko A**. Declined adipogenic potential of senescent MSCs due to shift in insulin signaling and altered exosome cargo. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10:1050489. IF (WoS, Scopus) = 6.684. doi: 10.3389/fcell.2022.1050489

11.(Q1) Monakova, A., Sagaradze, G., Basalova, N., Balabanyan, V., **Efimenko, A**. Novel Potency Assay for MSC Secretome-Based Treatment of Idiopathic Male Infertility Employed Leydig Cells and Revealed Vascular Endothelial Growth Factor as a Promising Potency Marker. *International Journal of Molecular Science*. 2022, 23(16), 9414. IF (WoS, Scopus) = 6.208. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/9414>

12.(Q1) Karagyaur M., Primak A., **Efimenko A.**, Skryabina M., Tkachuk V. The Power of Gene Technologies: 1001 Ways to Create a Cell Model. *Cells* 2022, 11, 3235. IF (WoS, Scopus) = 7.666. <https://doi.org/10.3390/cells11203235>

13.(Q1) Lopatina Tatiana, Widera Darius, **Efimenko Anastasia**. Editorial: Extracellular RNAs as Outside Regulators of Gene Expression in Homeostasis and Pathology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022; 9. IF (WoS, Scopus) = 6.684. DOI:10.3389/fcell.2021.818430

14.(Q1) Grigorieva O., M. Arbatskiy, E. Novoseletskaia, U. Dyachkova, A. Ishkin, N. Kalinina, and A. **Efimenko**. Platelet-derived growth factor induces SASP-associated gene expression in human multipotent mesenchymal stromal cells but does not promote cell senescence. *Biomedicines*. 2021; 9(10):1290–1290. IF (WoS, Scopus) = 6,081. DOI:10.3390/biomedicines9101290

15.(Q1) Karagyaur M, Dzhauari S, Basalova N, Aleksandrushkina N, Sagaradze G, Danilova N, Malkov P, Popov V, Skryabina M, **Efimenko A**, Tkachuk V. MSC Secretome as a Promising Tool for Neuroprotection and Neuroregeneration in a Model

of Intracerebral Hemorrhage. *Pharmaceutics*. 2021; 13(12): 2031. IF (WoS, Scopus) = 6.321. doi: 10.3390/pharmaceutics13122031

16.(Q1) Kulebyakin K., P. Tyurin-Kuzmin, A. **Efimenko**, A. Voloshin, A. Kartoshkin, M. Karagyaur, O. Grigorieva, E. Novoseletskaia, V. Sysoeva, P. Makarevich, and V. Tkachuk. Decreased insulin sensitivity in telomerase-immortalized mesenchymal stem cells affects efficacy and outcome of adipogenic differentiation in vitro. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021; 9:662078. IF (WoS, Scopus) = 6.684. DOI: 10.3389/fcell.2021.662078.

17.(Q1) Nimiritsky, P., Novoseletskaia, E., Eremichev, R., Alexandrushkina, N., Karagyaur, M., Vetrovoy, O., Basalova, N., **Efimenko**, A., Tkachuk, V., Makarevich, P. Self-Organization Provides Cell Fate Commitment in MSC Sheet Condensed Areas via ROCK-Dependent Mechanism. *Biomedicines*. 2021; 9(9): 1192. IF (WoS, Scopus) = 6,081. doi: 10.3390/biomedicines9091192.

18.(Q1) Basalova Nataliya, Sagaradze Georgy, Arbatskiy Mikhail, Evtushenko Evgeniy, Kulebyakin Konstantin, Grigorieva Olga, Akopyan Zhanna, Kalinina Natalia, **Efimenko Anastasia**. Secretome of Mesenchymal Stromal Cells Prevents Myofibroblasts Differentiation by Transferring Fibrosis-Associated microRNAs within Extracellular Vesicles. *Cells* 2020; 9(5): 1272. IF (WoS, Scopus) = 7.666. doi: 10.3390/cells9051272

19.(Q1) Sagaradze G., Basalova N., **Efimenko A.**, Tkachuk V. Mesenchymal stromal cells as critical contributors to tissue regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020; 8: 1-13. IF (Scopus) = 6.684. doi: 10.3389/fcell.2020.576176

20.(Q1) Novoseletskaia Ekaterina, Grigorieva Olga A., Nimiritsky Peter, Basalova Natalia, Eremichev Roman, Milovskaya Irina, Kulebyakin Konstantin, Kulebyakina Maria, Rodionov Sergei, Omelyanenko Nikolai, **Efimenko Anastasia**. Mesenchymal stromal cell-produced components of extracellular matrix potentiate multipotent stem cell response to differentiation stimuli. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2020; 8: 555378. IF (WoS, Scopus) = 6.684. DOI: 10.3389/fcell.2020.555378

21.(Q1) Konoshenko Maria, Sagaradze Georgy, Orlova Evgeniya, Shtam Tatiana, Proskura Ksenia, Kamyshinsky Roman, Yunusova Natalia, Alexandrova Antonina, **Efimenko Anastasia**, Tamkovich Svetlana. Total Blood Exosomes in Breast Cancer: Potential Role in Crucial Steps of Tumorigenesis. *International Journal of Molecular Science* 2020; 21(19): 7341-7341. IF (WoS, Scopus) = 6.208. doi: 10.3390/ijms21197341

22.(Q2) Makarevich P.I., **Efimenko A.Yu**, Tkachuk V.A. Biochemical Regulation of Regenerative Processes by Growth Factors and Cytokines: Basic Mechanisms and Relevance for Regenerative Medicine. *Biochemistry (Moscow)* 2020; 85(11): 11-26. IF (WoS, Scopus) = 2.824. <https://doi.org/10.1134/S0006297920010022>

23.(Q1) Sagaradze G., Basalova N., Kirpatovsky V., Ohobotov D., Nimiritsky P., Grigorieva O., **Efimenko A.** A magic kick for regeneration: role of mesenchymal stromal cell secretome in spermatogonial stem cell niche recovery. *Stem cell research*

& therapy. 2019; 10(1): 1-10. IF (WoS, Scopus) = 8,088. doi: 10.1186/s13287-019-1479-3

24.(Q1) Sagaradze G., Grigorieva O., Nimiritsky P., Basalova N., Kalinina N., Akopyan Z., **Efimenko A.** Conditioned medium from human mesenchymal stromal cells: towards the clinical translation. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(7): 1-16. IF (WoS, Scopus) = 6.208. doi: 10.3390/ijms20071656

25.(Q2) Novoseletskaia E. S., O. A. Grigorieva, **A. Yu Efimenko**, and N. I. Kalinina. Extracellular matrix in the regulation of stem cell differentiation. *Biochemistry (Moscow)*, 84(3):232–240, 2019. IF (Scopus) = 2,824. DOI: 10.1134/S0006297919030052

26.(Q1) Sagaradze G. D., N. A. Basalova, V. I. Kirpatovsky, D. A. Ohobotov, O. A. Grigorieva, V. Y. Balabanyan, A. A. Kamalov, and **A. Y. Efimenko**. Application of rat cryptorchidism model for the evaluation of mesenchymal stromal cell secretome regenerative potential. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109:1428–1436, 2019. IF (WoS, Scopus) = 6,529. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.174

27.(Q1) Nimiritsky P.P., Eremichev R.Y., Alexandrushkina N.A., **Efimenko A.Y.**, Tkachuk V.A, Makarevich P.I. Unveiling Mesenchymal Stromal Cells' Organizing Function in Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):823. IF (WoS, Scopus) = 6.208. doi: 10.3390/ijms20040823.

28.(Q2) **Efimenko Anastassia**, Sagaradze Georgiy, Akopyan Zhanna, Lopatina Tatiana, and Kalinina Natalia. Data supporting that mir-92a suppresses angiogenic activity of adipose-derived mesenchymal stromal cells by down-regulating hepatocyte growth factor. *Data in Brief*. 2016; 6: 295-310. IF (Scopus) = 0,131. doi: 10.1016/j.dib.2015.12.021

29.(Q2) Kalinina Natalia, Klink Galina, Glukhanyuk Eugeni, Lopatina Tatiana, **Efimenko Anastassia**, Akopyan Zhanna, and Tkachuk Vsevolod. mir-92a regulates angiogenic activity of adipose-derived mesenchymal stromal cells. *Experimental Cell Research*, 2015; 339 (1): 61-66. IF (WoS, Scopus) = 4,145. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.10.007

30.(Q1) Kalinina Natalia, Kharlampieva Daria, Loguinova Marina, **Efimenko Anastasia**, Ischenko Dmitry, Alekseev Dmitry, Grigorieva Olga, Sysoeva Veronika, Rubina Ksenia, Lazarev Vassiliy, Govorun Vadim, Ageeva Liudmila, Sharonov George, Pobeguts Olga, and Butenko Ivan. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6: 221. IF (WoS, Scopus) = 8,088. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0209-8>

31.(Q1) Makarevich PI, Boldyreva MA, Gluhanyuk EV, **Efimenko AY**, Dergilev KV, Shevchenko EK, Sharonov GV, Gallinger JO, Rodina PA, Sarkisyan SS, Hu YC, Parfyonova YV. Enhanced angiogenesis in ischemic skeletal muscle after transplantation of cell sheets from baculovirus-transduced adipose-derived stromal cells expressing VEGF165. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6: 204. IF (WoS, Scopus) = 8,088. doi: 10.1186/s13287-015-0199-6

32.(Q2) **Efimenko Anastasia Yu.**, Kochegura Tatiana N., Akopyan Zhanna A., and Parfyonova Yelena V. Autologous Stem Cell Therapy: How Aging and Chronic Diseases Affect Stem and Progenitor Cells. *BioResearch Open Access*. 2015; 4(1): 26-38. IF (WoS, Scopus) = 0,373. doi: 10.1089/biores.2014.0042

33.(Q1) Dzhoyashvili N.A., **Efimenko A.Yu.**, Kochegura T.N., Kalinina N.I., Koptelova N.V., Sukhareva O.Yu., Shestakova M.V., Akchurin R.S., Tkachuk V.A., Parfyonova Ye.V. Disturbed angiogenic activity of adipose-derived stromal cells obtained from patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *Journal of Translational Medicine*. 2014; 12: 337. IF (WoS, Scopus) = 8,448. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0337-4>

34.(Q1) **Efimenko A.Yu.**, Dzhoyashvili N.A., Kalinina N.I., Kochegura T.N., Akchurin R.S., Tkachuk V.A., Parfyonova Ye.V. Adipose-derived stromal cells (ADSC) from aged patients with coronary artery disease keep MSC properties but exhibit age markers and have an impaired angiogenic potential. *Stem Cells Translational Medicine*. 2014; 3(1): 32-41. IF (WoS, Scopus) = 7,655. doi: 10.5966/sctm.2013-0014

Статьи в научных изданиях, индексируемых наукометрической базой данных RSCI:

35.Sorokina, A. G., **Efimenko, A. Y.**, Grigorieva, O. A., Novoseletskaya, E. S., Basalova, N. A., Aleksandrushkina, N. A., Vigovskiy, M. A., Kirillova, K. I., Strazhesko, I. D., Orlov, A. V., Balatskiy, A. V., Samokhodskaya, L. M., Danilova, N. V., Dychkova, U. D., Akopyan, A. A., Kakotkin, V. V., Asratyan, D. A., Akopyan, Z. A., and Orlova, Y. A. Correlations between vessel stiffness and biomarkers of senescent cell in elderly patients. *Kardiologiya*. 2022; 62(6): 15–22. IF (РИНЦ) = 0,777. DOI: 10.18087/cardio.2022.6.n2033

36.Евдокимов П. В., Киселева А. К., Ларионов Д. С., Новоселецкая Е. С., **Ефименко А. Ю.**, Щербаков И. М., Шипунов Г. А., Дубров В. Э., Путляев В. И. Влияние пористости материалов на основе трикальциевого фосфата на поведение мезенхимных стволовых клеток. *Перспективные материалы*. 2023; 6: 24–33. <https://doi.org/10.30791/1028-978X-2023-6-24-32>

37.Grigorieva, O.A., Vigovskiy, M.A., Dyachkova, U.D., Basalova N. A., Aleksandrushkina N. A., Kulebyakina M. A., Zaitsev I. L., Popov V. S. & **Efimenko A. Yu.** Mechanisms of Endothelial-to-Mesenchymal Transition Induction by Extracellular Matrix Components in Pulmonary Fibrosis. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 171: 523–531. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05264-7>

38.**Ефименко А.Ю.**, Калинина Н.И., Рубина К.А., Семина Е.В., Сысоева В.Ю., Акоюн Ж.А., Ткачук В.А. Секретом мультипотентных мезенхимных стромальных клеток как перспективное средство лечения и реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Вестник Российской академии наук*. 2021; 91(4): 343-349. <https://doi.org/10.1134/S101933162102012X>

39.Сорокина А.Г., Орлова Я.А., Григорьева О.А., Новоселецкая Е.С., Басалова Н.А., Александрюшкина Н.А., Виговский М.А., Кириллова К.И., Балацкий А.В.,

Самоходская Л.М., Данилова Н.В., Дьячкова У.Д., Федотов Д.А., Акопян А.А., Какоткин В.В., Асратян Д.А., Акопян Ж.А., **Ефименко А.Ю.** Создание коллекции биологических образцов разного типа, полученных от пожилых пациентов, для изучения взаимосвязей клинических, системных, тканевых и клеточных биомаркеров накопления сенесцентных клеток при старении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(8): 3051. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3051>

40. Охоботов Д.А., Сагарадзе Г.Д., Монакова А.О., Басалова Н.А., Балабаньян В.Ю., Попов В.С., Кирпатовский В.И., Нестерова О.Ю., **Ефименко А.Ю.**, Камалов А.А. Моделирование нарушений сперматогенеза химиотерапевтическими средствами – цисплатином и доксорубицином. Экспериментальная и клиническая урология. 2021; 14(4): 95-101.

41. Aleksandrushkina, N.A., Danilova, N.V., Grigorieva, O.A., Malkov P. G., Popov V. S., **Efimenko A. Yu.** & Makarevich P. I. Cell Sheets of Mesenchymal Stromal Cells Effectively Stimulate Healing of Deep Soft Tissue Defects. Bull Exp Biol Med. 2019; 167: 159–163. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04482-4>

42. Karagyaur M.N., **Efimenko A. Yu.**, Makarevich P.I., Vasiluev P.A., Akopyan Zh.A., Bryzgalina E.V., Tkachuk V.A. Ethical and Legal Aspects of Using Genome Editing Technologies in Medicine (Review). Sovremennye tehnologii v medicine 2019; 11(3): 117. <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.16>

43. Камалов А.А., Охоботов Д.А., **Ефименко А.Ю.**, Сагарадзе Г.Д., Чалый М.Е., Низов А.Н., Дзитиев В.К., Афанасьевская Е.В., Стригунов А.А., Нестерова О.Ю. Выбор химического соединения, обладающего комбинированным сперматотоксическим эффектом, для создания модели управляемого токсического повреждения сперматогенеза. Технологии живых систем. 2019; 16(3): 5-20. DOI: 10.18127/j20700997-201903-01

44. Нимирицкий П.П., Сагарадзе Г.Д., **Ефименко А.Ю.**, Макаревич П.И., Ткачук В.А. Ниша стволовой клетки. Цитология. 2018; 60(8): 575-586. <http://dx.doi.org/10.31116/tsitol.2018.08.01>

45. Стамбольский Д.В., Брызгалина Е.В., **Ефименко А.Ю.**, Аласания К.Ю., Шкомова Е.М., Гавриленко С.М., Вархотов Т.А., Мацкеплишвили С.Т. Информированное согласие на получение и использование клеточного материала человека: нормативно-правовое и этическое регулирование. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):84-90. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-84-91>

46. Камалов А.А., Кирпатовский В.И., Охоботов Д.А., **Ефименко А.Ю.**, Макаревич П.И., Сагарадзе Г.Д., Макаревич О.А., Нимирицкий П.П., Басалова Н.А., Камалов Д.М., Осидак Е.О., Домогатский С.П., Акопян Ж.А., Ткачук В.А. Использование нового биоматериала на основе продуктов секреции мезенхимных стволовых клеток человека и коллагена для восстановления сперматогенеза на модели экспериментального крипторхизма. Технологии живых систем. 2017; 14(1): 4-17.

47. Кирпатовский В.И., Камалов Д.М., Ефименко А.Ю., Макаревич П.И., Сагарадзе Г.Д., Макаревич О.А., Нимирицкий П.П., Осидак Е.О., Домогатский С.П., Карпов В.К., Акопян Ж.А., Ткачук В.А., Камалов А.А. Заместительная пластика мочевого пузыря с использованием комбинированной мембраны на основе продуктов секреции мезенхимных стволовых клеток человека и коллагена I типа. Урология. 2016; 6: 34-42. <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/34103>

48. Нимирицкий П.П., Дусь Т.А., Григорьева О.А., Сагарадзе Г.Д., Ефименко А.Ю., Макаревич П.И. Клеточные пласты из мезенхимных стромальных клеток жировой ткани человека и получение препаратов внеклеточного матрикса методом децеллюляризации. Технологии живых систем. 2016; 13(6): 4-13.

49. Сагарадзе Г.Д., Григорьева О.А., Ефименко А.Ю., Чапленко А.А., Суслина С.Н., Сысоева В.Ю., Калинина Н.И., Акопян Ж.А., Ткачук В.А. Терапевтический потенциал секреторных компонентов мезенхимных стромальных клеток человека: проблема стандартизации. Биомедицинская химия. 2015; 61(6):750-759. DOI: 10.18097/PBMC20156106750

50. Басалова Н. А., Джауари С. С., Юршев Ю. А., Примак А. Л., Ефименко А. Ю., Ткачук В. А., Карагяур М. Н. State-of-the-art: применение внеклеточных везикул и препаратов на их основе для нейропротекции и стимуляции регенерации ткани головного мозга. Нейрохимия. 2023; 40(4): 367–380. DOI: 10.31857/S1027813323040076

Остальные статьи:

51. Монакова А.О., Сагарадзе Г.Д., Балабаньян В.Ю., Басалова Н.А., Матичина А.А., Матичин А.А., Крышень К.Л., Попов В.С., Акопян Ж.А., Ефименко А.Ю. Изучение безопасности оригинального препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в яички и при внутримышечном введении крысам. Безопасность и риск фармакотерапии. 2023. IF (РИНЦ) = 2,149. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-364>

Патенты РФ:

- 1) Патент РФ #2766707, 15 марта 2022 г. Средство для лечения фиброза тканей на основе компонентов секрета мезенхимных стромальных клеток, способ получения и применения средства
- 2) Патент РФ #2718907, 15 апреля 2020 г. Биоматериал на основе бесклеточного матрикса, производимого мезенхимными стромальными клетками человека, способ его получения и способ применения для стимуляции регенеративных процессов
- 3) Патент РФ #2653779, 14 мая 2018 г. Способ стимуляции сперматогенеза
- 4) Патент РФ #2652902, 3 мая 2018 г. Способ стимуляции сперматогенеза
- 5) Патент РФ #2620167, 23 мая 2017 г. Способ получения средства для стимуляции регенерации на основе продуктов секреции мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека

- 6) Патент РФ #2574017, 30 сентября 2014 г. Средство для лечения ожогов и ран на основе цитокинов и факторов роста, секретируемых мезенхимными клетками человека, способ получения средства и способ лечения ожогов и ран
- 7) Патент РФ #2443778, 27 февраля 2012 г. Способ повышения ангиогенного потенциала мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани

Диссертационная работа в виде научного доклада «Роль мезенхимных стромальных клеток в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток» Ефименко Анастасии Юрьевны на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5. - Физиология человека и животных рекомендуется к публичной защите.

Диссертационная работа в виде научного доклада обсуждена и Заключение принято на совместном заседании научного коллектива Института регенеративной медицины, Научно-технического совета и Ученого совета Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова. Протокол № 1 от 18.10.2023.

Присутствовало на заседании 25 чел.


Результаты голосования: «за» – 25 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

Председательствующий на заседании:

Директор МНОЦ МГУ

академик РАН, доктор медицинских наук,

профессор


 А.А. Камалов

Подпись Камалова Армаиса Альбертовича заверяю.

Ученый секретарь МНОЦ МГУ,

доктор медицинских наук




Я. А. Орлова