

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы в виде научного доклада **Ефименко Анастасии Юрьевны** «РОЛЬ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РЕГУЛЯЦИИ НИШ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных

### **Актуальность темы исследования**

Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) – основной компонент ниши для различных стволовых клеток. В частности, МСК сами, и их потомки участвуют в построении ниши для стволовых кроветворных клеток. В настоящее время понимание молекулярных и клеточных механизмов роли МСК в поддержании функционирования и регенерации ниш после повреждения тканеспецифичных для различных стволовых клеток недостаточно. Изучению механизмов действия и роли различных компонентов секрета МСК в этих процессах посвящена эта обширная диссертационная работа. Ее актуальность не вызывает сомнения.

### **Научная новизна исследования**

В работах автора показано, что при старении или вследствие перенесенных заболеваний у человека снижается количество стволовых и клеток-предшественниц и ухудшается их способность участвовать в регенерации из-за патологических изменений в их микроокружении. Работы автора позволили сформулировать ключевые требования к клеточным компонентам ниши, способным обеспечить ее восстановление после повреждения. Была показана важность секретируемых МСК белков для регуляции различных ниш стволовых клеток и определены механизмы восстановления ниш при введении секрета МСК. Более того, в работе было доказано, что регенераторные эффекты секрета МСК сравнимы с действием самих клеток. Впервые было установлено, что секретом МСК восстанавливается функция ниши сперматогониальных стволовых клеток и увеличивает фертильность самцов, подавляет развитие фиброза и может регулировать направленную дифференцировку стволовых клеток. Автором разработана и оптимизирована технология получения и стандартизации прототипа первого в своем классе биологического лекарственного препарата на основе секрета МСК человека. Результаты автора позволили теоретически обосновать и разработать новые терапевтические подходы в

ИМБП ВХ. № 08/1140  
от «10» 04 2024 г.

области регенеративной медицины на основе использования секрета МСК в качестве субстанции для биологических лекарственных препаратов, направленных на стимуляцию восстановления поврежденных ниш стволовых клеток.

**Положения, вынесенные на защиту,** адекватны и подтверждены полученными результатами. Основные положения носят концептуальный характер. Обычно количество положений, выносимых на защиту совпадает с количеством выводов. В данной работе положений 8, а выводов 6.

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

В работе использован адекватный поставленным задачам спектр современных методов клеточной биологии, молекулярной биологии и генетики (подходов редактирования генома или добавления синтетических олигонуклеотидов), а также системы на различных клеточных и животных экспериментальных моделях (ряд - оригинальные) для *in vitro* и *in vivo* исследований. Основным объектом исследования были МСК из жировой ткани человека. Был использован широкий спектр омиксных технологий (высокопроизводительное тотальное и таргентное РНК-секвенирование кодирующих и не кодирующих РНК, РНК секвенирование одиночных клеток, протеомный анализ секрета МСК).

Наиболее важные заключения подтверждены данными, полученными с применением нескольких методических приемов. Результаты опубликованы в 52 научных работках в журналах с высоким импакт фактором, входящих в Q1 и Q2 квартили. Новизна и практическая значимость работы подтверждаются полученными 3 патентами.

По результатам работы сформировано 6 выводов, которые логично «вытекают» из полученных результатов.

Все представленные в работе данные получены автором или под ее непосредственным руководством.

#### **Практическая значимость полученных результатов**

Практическая ценность работы не вызывает сомнений. В диссертационном исследовании установлено, что все фракции секретома МСК могут участвовать в регуляции функций стволовых клеток и клеток, входящих в состав их ниш. Так, продемонстрирована способность МСК стимулировать ангиогенез и подавлять развитие фиброза за счет ингибирования дифференцировки фибробластов в миофибробласты и стимуляции дедифференцировки миофибробластов. Установлены механизмы действия, секретируемых МСК компонентов внеклеточного матрикса поддерживающих жизнеспособность колоний тканеспецифичных стволовых клеток. Результаты данной работы могут быть использованы для дальнейшего изучения механизмов участия МСК в регуляции регенерации тканей через воздействие на ниши тканеспецифичных стволовых клеток. Полученные автором данные легли в основу разработки новых подходов к лечению тяжелых заболеваний в рамках такого направления регенеративной медицины, как “клеточная терапия без клеток”, которые предполагают применение компонентов клеточного секретома в качестве терапевтических агентов. На основании этих результатов уже разработан прототип биологического лекарственного препарата «МедиРег» на основе секретома МСК человека для лечения мужского бесплодия, предложен механизм действия препарата, разработаны технология получения и подходы к его стандартизации.

Совокупность полученных в работе данных, сделанных заключений и выводов обеспечат более осознанное применение МСК в клинической практике. Методы, разработанные в диссертации, создают основу для новых направлений в исследовании стромальной ткани у млекопитающих.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа в виде научного доклада Ефименко А.Ю. на тему «РОЛЬ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РЕГУЛЯЦИИ НИШ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК» является оригинальным, самостоятельно выполненным, законченным научным

трудом, который имеет большое научное и практическое значение для клеточной биологии и регенеративной медицины. Тема диссертации актуальна, результаты имеют существенную новизну, основные выводы достоверны. По совокупности полученных результатов работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям в виде научного доклада на соискание ученой степени доктора наук (пп. №9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., в последующих редакциях). Автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Ведущий научный сотрудник

ФГБУ НМИЦ «гематологии» МЗ РФ

Доктор биологических наук (по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови)

02.04.2024г.

Дризе Нина Иосифовна

Подпись Дризе Нины Иосифовны заверяю

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ «гематологии» МЗ РФ

Кандидат медицинских наук

..... Джулакян Унан Левонович



Адрес: 125167, Москва, Новый-Зыковский проезд, д.4.

ФГБУ НМИЦ «гематологии» МЗ РФ

Тел. (495) 612 2123

E-mail: drize.n@blood.ru