

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Ельчанинова Андрея Владимировича на диссертационную работу в виде научного доклада Ефименко Анастасии Юрьевны на тему «Роль мезенхимных стромальных клеток в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных

Актуальность темы диссертационного исследования. Физиология регенеративных процессов привлекает все большее внимание как одно из актуальных и быстро развивающихся направлений биомедицины. Понимание механизмов обновления и регенерации тканей с участием постнатальных стволовых клеток и их специфического регуляторного микроокружения – ниши необходимо для поиска и разработки эффективных способов управления этими процессами, что может привести к появлению новых терапевтических подходов к лечению тяжелых заболеваний, связанных с необратимой утратой части тканей. Важную роль в этих процессах играют мезенхимные стромальные клетки (МСК), которые обнаружены в составе многих ниш резидентных стволовых клеток и считаются ключевыми регуляторами регенеративных процессов, влияющими на функционирование стволовых клеток в нише. Однако, механизмы реализации таких эффектов МСК остаются не до конца понятными.

Таким образом, исследование А.Ю. Ефименко, раскрывающее клеточные и молекулярные механизмы участия МСК в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток, является актуальным и важным для современной науки.

ИМБЛ ВХ. № 08/1129
от "09" 04 2024 г.

Научная новизна исследования. В рамках данного исследования впервые было показано, что МСК в значительной степени за счет действия своего секрета являются важными регуляторами восстановления ниш тканеспецифичных стволовых клеток, и раскрыты механизмы этого воздействия при введении секрета МСК. Впервые установлена роль секрета МСК в регуляции ниши сперматогониальных стволовых клеток, сравнимое с эффектами от введения самих клеток и реализуемое, в первую очередь, через влияние на поддерживающие клетки ниши. В диссертационной работе представлены новые данные о составе отдельных фракций секрета МСК человека и молекулярных механизмах, опосредующих участие отдельных секретиромых МСК компонентов в регуляции постнатальных стволовых клеток и поддерживающих клеток, входящих в состав их ниш.

Диссертационная работа обладает и существенной практической значимостью, поскольку полученные результаты использованы для разработки биологического лекарственного препарата нового класса на основе секрета МСК человека для лечения тяжелых нарушений сперматогенеза необструктивного генеза, сопровождающихся развитием мужского бесплодия. Новизна и практическая значимость диссертационной работы также подтверждаются 7 полученными патентами на изобретение РФ.

Полнота изложения основных результатов в научных статьях. Результаты, представленные в диссертации в виде научного доклада, подробно изложены в 52 статьях, опубликованных за 2014-2023 гг. в рецензируемых изданиях. Из них 35 статей опубликованы в научных изданиях первого и второго квартилей (Q1/Q2), индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, а 16 статей - в научных изданиях, индексируемых наукометрической базой данных RSCI.

Обоснованность используемых методов исследования, достоверность результатов и обоснованность выводов исследования. Диссертационная работа выполнена с применением современных и адекватных методов исследования. В ходе работы были задействованы методы клеточной и молекулярной биологии, физиологии, биохимии, биоинформатики, представленные экспериментальные данные получены на различных клеточных и животных моделях, в том числе моделях повреждения сперматогенеза и фиброза легких. Использованы релевантные методы статистической обработки данных, соответствующие поставленным задачам. Выбранные методы исследования адекватны поставленным задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. На основе проведенных экспериментальных работ были сделаны выводы, которые непосредственно вытекают из полученных данных и соответствуют поставленным задачам.

Общая характеристика диссертации. Диссертация в виде научного доклада изложена на 55 страницах. Основная часть диссертации содержит введение, 5 глав результатов и заключение. Введение включает все необходимые разделы (Актуальность, Степень разработанности темы диссертации, Цели и задачи, Научная новизна, Теоретическая и практическая значимость, Методология и методы исследования, Положения, выносимые на защиту, Личный вклад автора, Степень достоверности и апробация результатов). Диссертационная работа хорошо иллюстрирована, содержит 27 рисунков и микрофотографий, а также 3 таблицы. В работе процитированы все основные статьи, опубликованные диссертантом по теме диссертации за последние 10 лет.

Степень обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация в виде научного доклада Ефименко А.Ю. представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на хорошем методическом уровне, в которой получены новые научные результаты, указывающие на важную физиологическую роль МСК в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток, реализуемую за счёт паракринной активности этих клеток. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, являются обоснованными. Выводы логично сформулированы и базируются на полученных экспериментальных данных.

Замечания

При ознакомлении с диссертационной работой возникли некоторые вопросы и комментарии.

1. Автор во введении указывает, что за восстановление повреждения у взрослых организмов отвечают постнатальные стволовые клетки. Данное утверждение является малообоснованным, учитывая разность в механизмах регенерации у представителей животного царства. Это утверждение выглядит слишком упрощенно, если даже рассматривать ткани и органы млекопитающих, у которых в тканях могут вообще отсутствовать прогениторные клетки, или регенерация осуществляться за счёт возврата специализированных клеток в митотический цикл.
2. Название диссертации звучит как «Роль мезенхимных стромальных клеток в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток», раздел касающийся влияние МСК на семенник вполне согласуется с этим

называнием, чего не скажешь о части, касающейся фиброза легких. На какие же тканеспецифичные стволовые клетки легких влияют МСК?

3. В тексте диссертации отсутствует как таковой раздел материалов и методов, что сильно затрудняет оценку полученных данных, так как не всегда позволяет понять, каким методом исследовались те или иные параметры. Это касается, например, оценки подвижности клеток Сертоли, статистических методов обработки данных.
4. Полнота подрисуночных подписей сильно варьирует, из некоторых можно получить информацию и о статистических методах, и о том, как были построены графике, в остальных подписях такой информации нет.

Высказанные комментарии и замечания носят дискуссионный характер и не влияют на высокую оценку выполненной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа в виде научного доклада Ефименко Анастасии Юрьевны «Роль мезенхимных стромальных клеток в регуляции ниш тканеспецифичных стволовых клеток», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных, является законченной научно-квалификационной работой, результаты которой можно считать научным достижением в области физиологии регенеративных процессов. По актуальности темы исследования, объёму и методологическому уровню исследований, новизне и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям в виде научного доклада на соискание ученой степени доктора наук (пп. № 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ,

утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в последующих редакциях), а ее автор заслуживает присвоения ей искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5 — Физиология человека и животных.

Доктор медицинских наук (по специальности 03.03.04 (1.5.22.) – гистология, цитология, клеточная биология, медицинские науки)
Заведующий лабораторией роста и развития
НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского»
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3
8(916)888-52-92,
elchandrey@yandex.ru

Ельчанинов
Владимирович

Андрей

Подпись д.м.н. Ельчанинова А.В. заверяю:
Ученый секретарь
ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского»

д.м.н., доцент
08.04.2024г.



Михайлова Анна Андреевна