

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.023.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ**

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного  
научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем  
Российской академии наук

**ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 13.06.24 г. № 18

О присуждении Матвеевой Диане Константиновне, гражданке Российской  
Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние физиологической гипоксии *in vitro* на свойства внеклеточного матрикса мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток» по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных принята к защите 04.04.2024 г., протокол № 12 диссертационным советом 24.1.023.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН), Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д.76А, приказ № 937-592 от 16.05.2008 г., приказ о частичном изменении состава № 1577/нк от 16.12.2016 г.

Соискатель – Матвеева Диана Константиновна, 05 января 1996 года рождения, в 2017 году окончила бакалавриат, а затем в 2019 году магистратуру Биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ им. М.В. Ломоносова) по специальности «Биология». В 2023 году соискатель Матвеева Диана Константиновна завершила обучение в очной аспирантуре ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Работает младшим научным сотрудником в лаборатории клеточной физиологии в ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории «Клеточной физиологии» ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Научный руководитель – Андреева Елена Ромуальдовна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории «Клеточной физиологии» ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Официальные оппоненты:

1. Волова Лариса Теодоровна, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института биотехнологий «НИИ БиоТех» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

2. Калинина Наталья Игоревна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, г. Москва, представила положительное заключение. Заключение составлено Воротеяк Екатериной Андреевной, доктором биологических наук, член-корреспондентом РАН, заведующей лабораторией клеточной биологии, и утверждено доктором биологических наук, профессором, член-корреспондентом РАН Васильевым Андреем Валентиновичем, директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук. В заключении указано, что диссертационная работа Матвеевой Дианы Константиновны на тему «Влияние физиологической гипоксии *in vitro* на свойства внеклеточного матрикса мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток» является законченной научно-квалификационной работой. По актуальности поставленных задач, методическому и научному уровню исследований, их новизне и практической значимости, а также обоснованности выводов работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук (пп. №9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертационной работы. Соискатель имеет 15 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах из перечня ВАК РФ и баз данных RSCI/Scopus/Web of Science и 10 тезисов докладов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Андреева Е.Р., Матвеева Д.К. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки и внеклеточный матрикс: регуляция в условиях гипоксии // Физиология человека. – 2018. – Т. 44. – № 6. – С. 696–705.

2. Матвеева Д.К., Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б. Выбор оптимального протокола получения децеллюляризованного внеклеточного матрикса мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани человека // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2019. – Т. 74. – № 4. – С. 294–300.

3. **Матвеева Д.К., Андреева Е.Р.** Регуляторная активность децеллюляризованного матрикса мультипотентных мезенхимных стромальных клеток // Цитология. – 2020. – Т. 62. – № 10. – С. 699–715.

4. **Матвеева Д.К., Андреева Е.Р., Новиков Н.Н., Пустовой В.И., Буравкова Л.Б.** Структурная организация и состав внеклеточного матрикса мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при различном уровне содержания кислорода *in vitro* // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 57–63.

5. **Matveeva D., Buravkov S., Andreeva E., Buravkova L.** Hypoxic extracellular matrix preserves its competence after expansion of human MSCs under physiological hypoxia *in vitro* // Biomimetics (Basel). – 2023. – Vol. 8. – № 6. – P. 476–492.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На автореферат поступило 4 положительных отзыва:

1. Кандидата биологических наук, доцента кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова Липиной Татьяны Владимировны. Отзыв положительный, замечаний нет.
2. Кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника лаборатории клеточной биологии и патологии развития Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии Гринаковской Ольги Сергеевны. Отзыв положительный, замечаний нет.
3. Доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории ангиогенеза Института экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Меньшикова Михаила Юрьевича. Отзыв положительный, замечания редакционного характера.
4. Кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Маркина Александра Михайловича. Отзыв положительный, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается необходимостью привлечения специалистов в области клеточной физиологии, клеточной биологии, а также регенеративной медицины.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований показано, как свойства внеклеточного матрикса (ВКМ), продуцируемого

мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (МСК), зависят от важнейшего физического фактора локальной тканевой ниши – уровня  $O_2$ . Для этого впервые на транскриптомном уровне и на уровне содержания белка проведена комплексная характеристика матрисома МСК при физиологической гипоксии *in vitro*. Полногеномный анализ дифференциальной экспрессии генов МСК, культивируемых при физиологической гипоксии, показал, что около 20 % генов, изменивших экспрессию, кодируют молекулы, относящиеся к матрисому – комплексу структурных и регуляторных белков ВКМ. Наиболее значимым при физиологической гипоксии было изменение генов, кодирующих белки гликопротеинов основного матрисома, а также молекулы-регуляторы и секретируемые факторы среди матрисом-ассоциированных генов. На структурном уровне обнаружены отличия в морфологии ВКМ при различных концентрациях  $O_2$  как под монослоем МСК, так и на децеллюляризированных препаратах. Морфометрически продемонстрировано достоверное увеличение выровненности фибрилл и ветвистости сети ВКМ, продуцируемого МСК при 5 %  $O_2$ . Было сделано предположение, что это может обуславливаться как протеазной/антипротеазной активностью МСК, так и специфичностью белкового профиля продуцируемого ВКМ при различном уровне  $O_2$ . Действительно, транскрипция генов и активность основных матриксных металлопротеиназ – MMP-1 и MMP-2 была снижена в условиях физиологической гипоксии. В результате протеомного анализа растворимой фракции ВКМ было идентифицировано примерно 80 белков ВКМ, которые были количественно и качественно изменены при физиологической гипоксии. Отмечено, что в ВКМ при 5%  $O_2$  накапливаются белки, отражающие гипоксические компетенции МСК. Это в первую очередь молекулы, обеспечивающие усиление пролиферации, проангиогенные свойства и направляющие потенциал к дифференцировке МСК в остеогенном и хондрогенном направлениях. Анализ данных по прикреплению и распластыванию после рецеллюляризации подтвердил, что МСК чувствительны к свойствам децеллюляризованного ВКМ. Впервые описано замедление остеокоммитирования и соответствующее изменение паракринного профиля МСК, культивируемых на матриксах, полученных при физиологической гипоксии, что коррелирует с прямым эффектом уровня  $O_2$  на коммитирование МСК.

Научно-практическая значимость исследования определяется тем, что изучение механизмов поддержания тканевого гомеостаза и ремоделирования за счет взаимодействия клеточных и неклеточных составляющих тканевых ниш является необходимым элементом в системе формирования знаний о роли малодифференцированных предшественников в организме. Полученные данные

указывают на важное значение уровня  $O_2$  в организации внеклеточного матрикса мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток.

Результаты исследования дополняют фундаментальные представления о регуляции судьбы МСК посредством сигналов из микроокружения и могут быть использованы для дальнейшего изучения механизмов взаимодействия ВКМ-клетка.

Полученные данные об  $O_2$ -зависимых изменениях свойств ВКМ могут быть востребованы для разработки новых протоколов *ex vivo* экспансии стромальных клеток с сохранением или приобретением свойств, необходимых для регенеративной медицины.

Скаффолды из дцВКМ, полученные от мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при различных уровнях  $O_2$ , могут быть востребованными для разработки тканеинженерных конструкций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что диссертационная работа выполнена с использованием современных методов клеточной и молекулярной биологии, а также адекватной статистической обработки данных. Выносимые на защиту положения и выводы основаны на достоверных результатах экспериментов, проиллюстрированных графиками и таблицами. Сформулированные в работе выводы базируются на анализе собственных экспериментальных данных и являются корректными.

Личный вклад автора заключается в постановке задач, планировании и проведении экспериментов, анализе, оформлении и представлении результатов на научных конференциях и подготовке статей к публикации в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируемых в базах данных Web of Science и/или Scopus.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, касающиеся использования терминов, являющихся прямым переводом с английского языка или интерпретация которых не полностью отражает свойства описываемых молекул, которые не носили принципиальный характер. Также в ходе защиты диссертации были заданы вопросы о распространённости термина «матрисом», оценке массы  $O_2$  в культуральной жидкости, формировании фибротических условий при физиологической гипоксии, роли жесткости и белкового профиля внеклеточного матрикса в регуляции функциональной активности клеток, экстраполяции обнаруженных изменений *in vitro* на формирование матрикса в тканях, практическом применении полученных результатов.

Соискатель Матвеева Д.К. ответила на высказанные замечания и привела собственную аргументацию, из которой следовало, что все используемые термины являются широко используемыми среди исследователей в смежных научных направлениях, а также представляются адекватными для характеристики описываемых свойств и процессов. Также соискатель Матвеева Д.К. ответила на все задаваемые в ходе

заседания вопросы, касающиеся истории термина «матрисом», контроля уровня  $O_2$ , роли структуры и состава внеклеточного матрикса, анализа возможности образования фиброзных изменений при физиологической гипоксии, потенциальных перспектив данного исследования в понимании фундаментальных основ формирования матрикса в тканях и для его применения в протоколах экспансии клеток и тканевой инженерии.

На заседании 13.06.2024 г. диссертационный совет принял решение: за разработку научной задачи, имеющей значение для отрасли знаний 1.5.5. – Физиология человека и животных, о свойствах и регуляторной активности внеклеточного матрикса, продуцируемого мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками в условиях физиологической гипоксии, присудить Матвеевой Д.К. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 12 докторов наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 24, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, академик РАН



Орлов Олег Игоревич

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат биологических наук

Поддубко Светлана Викторовна

« 14 » июня 2024 г.