

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации (Минобрнауки России)

«УТВЕРЖДАЮ»

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИНЦ РАН)

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
цитологии Российской академии наук,
член-корреспондент РАН

194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр.
тел. (812) 297-18-34, факс: (812) 297-35-44
эл. адрес: cellbio@incras.ru; <http://www.incras.ru>



А.Н. Томилини

2022 г.

ИНН 7802030531, КПП 780201001
УФК по г. Санкт-Петербургу (Отдел № 3, ИНЦ РАН),
л/с 20726Ц41010,
Северо-Западное ГУ Банка России/УФК по г. Санкт-Петербургу,
г. Санкт-Петербург
Корреспондирующий счет 40102810945370000005, БИК 014030106
Номер счета 03214643000000017200

28.11.2022 № 19316-662-488

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института цитологии Российской академии наук

на диссертационную работу Еремичева Романа Юрьевича

«Безрубцовое восстановление эндометрия в ходе менструации: роль тканеспецифичных свойств мезенхимальных стромальных клеток и локально образуемых растворимых факторов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология

Актуальность темы. В связи с бурным развитием регенеративной медицины фундаментальные исследования процессов восстановления органов и тканей, а также изучение свойств и особенностей резидентных клеток стромы, которые осуществляют фиброплазию, приобретают крайнюю актуальность. И, действительно, в последние десятилетия было проведено множество исследований, направленных на выявление механизмов образования рубцовой ткани и фиброобразования, происходящих при восстановлении поврежденных органов. Альтернативный подход заключается в изучении процессов, протекающих при регенерации органов и тканей, способных восстанавливаться без образования рубца. Интересным примером такой ткани является эндометрий, выстилающий внутреннюю полость матки. Большая часть эндометрия отторгается в ходе менструации, а затем восстанавливается без образования рубца, регенерируя таким образом сотни раз в течение репродуктивного периода жизни женщины. Эти особенности делают эндометрий весьма привлекательным объектом для решения ряда задач регенеративной медицины. Тем не менее, механизмы и тканеспецифичные особенности восстановления эндометрия на сегодняшний день изучены недостаточно. В частности, остаются неизвестными причины, по которым в эндометрии не образуется рубцовой ткани по завершении менструации, несмотря на развитие воспаления и кровотечения. Исследование, проведенное диссертантом, в значительной степени расширяет фундаментальные представления о механизмах безрубцового восстановления эндометрия в ходе менструации. Важно, что полученные знания в перспективе могут быть использованы в целях регенеративной медицины, в том числе для разработки методов индукции безрубцового заживления в других органах и тканях. Учитывая вышесказанное, актуальность работы Еремичева Р.Ю. не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. В рамках настоящего исследования было проведено сравнение способности

мезенхимальных стромальных клеток различного происхождения (менструального отделяемого, дермы и жировой ткани) к фенотипическому переходу в миофибробласты *in vitro*. Впервые было показано, что мезенхимальные стромальные клетки менструального отделяемого способны совершать фенотипический переход в миофибробласты *in vitro* сопоставимо с мезенхимальными стромальными клетками, полученными из других источников. Также автором впервые был установлен факт негативного влияния растворимых факторов, образуемых в ходе менструации, на данный фенотипический переход. Кроме того, в диссертации представлены новые данные, демонстрирующие тканеспецифичные особенности мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого, а именно высокую степень колокализации находящихся во внеклеточном пространстве коллагена I типа и ДД-А фибронектина, а также устойчивость указанных клеток к фиброплазии. Результаты, полученные диссертантом, являются новыми и позволяют сформулировать наиболее вероятные причины, в виду которых восстановление эндометрия в ходе менструации не сопровождается формированием рубцовой ткани или развитием фиброза.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе проведен ряд качественно спланированных *in vitro* экспериментов с использованием клеток, полученных из разных источников и от разных доноров. Также в работе был использован ряд клеточных моделей, отражающих исследуемые процессы и позволяющих ответить на поставленные вопросы и получить соответствующие выводы. В работе был использован широкий набор цитологических и иммунологических методов исследования, включая проточную цитофлуориметрию, иммуноферментный анализ, иммунофлуоресцентный анализ, электрофорез и иммуноблоттинг. Выполнены адекватная обработка и статистический анализ полученных экспериментальных данных. Сформулированные автором выводы достоверны, логически следуют из фактических результатов, полученных в ходе исследования, и отражают их в полном объеме. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций сомнений не вызывает.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Полученные в ходе работы результаты позволили расширить представления о фундаментальных механизмах регенерации эндометрия. В частности, автором выявлены тканеспецифичные особенности мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого и продемонстрирована роль растворимых факторов менструального отделяемого в безрубцовом восстановлении ткани эндометрия. С одной стороны, эти данные могут лечь в основу разработки методов лечения заболеваний эндометрия, при которых эти функции нарушаются. С другой стороны, установление конкретных растворимых факторов, препятствующих фенотипическому переходу мезенхимальных стромальных клеток в миофибробласты, в перспективе может быть использовано для создания методов подавления фиброзирования различных органов человека.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы. Результаты, полученные в диссертации, целесообразно использовать в работе научно-исследовательских лабораторий, занимающихся вопросами регенерации эндометрия. Учитывая возможную практическую ценность полученных результатов, рекомендуется продолжить изучение тканеспецифичных свойств мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого и установить, какие именно растворимые факторы, выделяющиеся в ходе менструации, способны удерживать мезенхимальные стромальные клетки от фенотипического перехода в миофибробласты.

Личное участие автора. Автор самостоятельно проанализировал литературу по теме работы, сформулировал цель и задачи диссертационного исследования. Личный вклад в планирование и выполнение экспериментов не вызывает сомнений. Важно отметить, что методы выделения и культивирования мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого, а также метод выделения сыворотки менструального отделяемого были впервые внедрены автором в работу коллектива. Диссертация построена по традиционной схеме. Работа написана хорошим литературным языком, текст изложен на 97 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15

уникальными рисунками и 9 таблицами. Список литературы включает 136 российских и зарубежных источников. Выводы диссертации логично вытекают из текста работы и соответствуют полученным результатам и задачам исследования. Автореферат и публикации в полной мере отражают основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе в журналах, индексируемых Scopus и Web of Science, из которых 2 статьи – в журналах Q1. Результаты работы доложены на отечественных и зарубежных конференциях.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Еремичева Р.Ю. «Безрубцовое восстановление эндометрия в ходе менструации: роль тканеспецифичных свойств мезенхимальных стромальных клеток и локально образуемых растворимых факторов», выполненная под руководством к.м.н. Макаревича П.И., является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача: оценена способность мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого к фенотипическому переходу в миофибробласты, а также обнаружено, что растворимые факторы, образующиеся в ходе менструации, препятствуют данному фенотипическому переходу. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для клеточной биологии, цитологии и гистологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Еремичева Р.Ю. соответствует требованиям п.9-14 Постановление Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.22. – клеточная биология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. – клеточная биология.

Отзыв на диссертацию Еремичева Романа Юрьевича обсужден и одобрен на объединенном семинаре Лаборатории внутриклеточной сигнализации, Лаборатории динамики внутриклеточных мембран и Группы механизмов клеточного старения ИНЦ РАН (протокол № 5 от 11 ноября 2022 года).

Главный научный сотрудник, руководитель Лаборатории динамики внутриклеточных мембран ИНЦ РАН, доктор биологических наук по специальности 03.00.25 – Гистология, цитология, клеточная биология, профессор

Елена Сергеевна Корнилова
«21» ноября 2022 г.

Старший научный сотрудник, руководитель Группы механизмов клеточного старения ИНЦ РАН, кандидат биологических наук по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология

Александра Васильевна Бородкина
«21» ноября 2022 г.

Подписи Е.С. Корниловой и А.В. Бородкиной заверяю

Ученый секретарь ИНЦ РАН, кандидат биологических наук



Ирина Ивановна Тюреева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской Академии наук, Тихорецкий пр., 4, Санкт-Петербург, 194064, Россия, телефон 8-981-680-14-03, электронный адрес: lenkor@incras.ru, borodkina618@gmail.com