

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, директора института Ацидгипаологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ашрафяна Левона Андреевича на диссертационную работу Еремичева Романа Юрьевича «Безрубцовое восстановление эндометрия в ходе менструации: роль тканеспецифичных свойств мезенхимальных стромальных клеток и локально образуемых растворимых факторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология.

Актуальность выбранной темы

Автором работы поставлен важный с точки зрения фундаментальной медицины, клеточной биологии и физиологии вопрос о механизмах восстановления эндометрия человека без рубцевания. Безрубцовое восстановление эндометрия имеет место не только в менструальном цикле, но также после родов и хирургических манипуляций в гинекологии и репродуктологии. Встречаемость заболеваний эндометрия, связанных с нарушением его полноценной регенерации или приводящих к развитию фиброза, постоянно увеличивается в развитых странах, и в большинстве случаев не разработано эффективных методов и/или препаратов для их лечения. В значительной степени это связано с недостаточно глубоким пониманием молекулярных и клеточных механизмов регенерации эндометрия, в отношении которой имеется существенный пул описательных работ, но ощущается явный пробел в знаниях физиологической регуляции данного процесса на уровне ткани.

В целом, актуальность вопроса о возможном наличии тканеспецифичных свойств у МСК эндометрия, влияющих на ход и эффективность его регенерации, подтверждается большим количеством работ, опубликованных в этой области за последние несколько десятилетий. Вместе с тем, автором диссертационного исследования сделано оригинальное

предположение о возможном существовании регуляторных факторов, выделяемых при восстановлении эндометрия и способных стимулировать его регенерацию (или же подавлять фиброзирование). В такой коннотации поднятый вопрос особенно актуален, т.к. не отдает приоритета какому-либо из компонентов физиологической системы и, проведя всесторонний ее анализ, позволяет выйти на более глубокий уровень понимания озвученной научной проблемы.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для обоснования достоверности результатов автором использованы адекватные методы статистики, сформированные выборки репрезентативны и обладают достаточным объемом, что в сумме дает исследованию достаточный уровень статистической мощности.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций по итогам данной работы не вызывает сомнений, так как исследование выполнено с использованием достаточного количества экспериментального материала и на современном методическом и методологическом уровне. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования, для достижения которой использовались хорошо задокументированные и признаваемые научным сообществом методы и подходы в области клеточной биологии, гистологии, биохимии, молекулярной биологии. Полученные в ходе выполнения работы результаты позволяют логически обосновать сформулированные в диссертации положения и выводы. Положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными и представляют значимый интерес для клеточной биологии и фундаментальной медицины. Сделанные выводы являются аргументированными, логичными и соответствуют полученным результатам, которые подвергнуты критическому анализу в соответствующем разделе диссертации.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе выполнения работы были получены важные фундаментальные данные, позволившие сформулировать научные положения, ценность и новизна которых не вызывает сомнений. Впервые исследован вопрос о наличии в растворимом окружении, формируемом в ходе заживления эндометрия, индукторов фиброплазии и фиброза и показано высокое содержание одного из них – трансформируемого фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). На уровне культур клеток обнаружено, что МСК эндометрия, выделенные из менструальной крови, не обладают устойчивостью к индуцированной TGF- $\beta 1$ дифференцировке к миофибробласты. На релевантных моделях удалось показать, что жидкая часть менструального отделяемого обладает мощным физиологическим эффектом и способна подавлять дифференцировку МСК в миофибробласты, причем это происходит не только в случае ее воздействия на МСК эндометрия, но и на МСК из кожи и жировой ткани, которым присущ выраженный ответ на повреждение. Наконец, удалось обнаружить, что МСК, выделенные из менструальной крови, отличаются от МСК дермы и жировой ткани устойчивостью к фиброплазии, а также способом депонирования внеклеточных белков матрикса, характерных для соединительной ткани (коллагена I типа и ДД-А фибронектина).

Полученные научные выводы и положения, выносимые на защиту, можно оценить как новые и важные для клеточной биологии и фундаментальной медицины.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Представленное исследование является важным как для фундаментальной, так и для клинической медицины. Его отдаленным, но уже достаточно осязаемым результатом могут стать молекулярные мишени, воздействие на которые позволит регулировать ход заживления тканей (в т.ч. за пределами эндометрия), а также уменьшать выраженность его неблагоприятных исходов - фиброза или спаечных изменений, которые

относятся к актуальным медицинским проблемам, не имеющим очевидного решения в здравоохранении.

Оформление диссертации и ее содержание

Диссертационная работа представлена в виде 97 страниц машинописной рукописи, включающей введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и отдельный раздел, содержащий их всестороннее обсуждение. Работа подытоживается в заключении, за которым следуют выводы со списком использованных источников (всего 136 цитирований).

Работа имеет традиционную для кандидатской диссертации структуру, во **введении** дан необходимый объем обоснования актуальности, представлены цели и задачи, а также положения, которые автор выносит на защиту. В **обзоре литературы** приятным для читателя образом совмещены как фундаментальные данные из области клеточной биологии, физиологии и гистологии, так и представлен достаточный объем данных, обосновывающих клиническую релевантность поставленной в работе проблемы. Подробно изложены имеющиеся представления о восстановлении эндометрия без образования рубца. Существенный объем обзора посвящен клеточным реакциям и механизмам, которые задействованы в росте, десквамации и заживлении эндометрия в норме и роли МСК в этих процессах. Отдельного внимания заслуживает тщательность документирования **материалов и методов**, которые представлены подробнейшим образом, что позволяет предполагать высокую воспроизводимость результатов, представленных в настоящей работе. Представление **результатов** дано текстом с иллюстративным материалом, подкрепленным соответствующими описаниями и помимо оценки сопоставимости МСК из разных тканей содержит все основные результаты, из которых следуют выводы и положения, выносимые автором на защиту. Все результаты, полученные на уровне клеточных культур, содержат соответствующие уточнения («*in vitro*, в культуре клеток») и корректно пояснены в тексте. При **обсуждении**

результатов автором не только приведено достаточное количество литературных источников, но и в виде текста представлены логические пассажи, делающие еще более убедительным ход изложения и подкрепляющие итоговые выводы работы. Особенно следует отметить, что автором приложены большие усилия не только по объяснению полученных результатов с позиции поставленной задачи или имеющихся в этой области знаний. В данном разделе проведена в большой мере успешная попытка их синтеза и интеграции для создания цельной картины изучаемой проблемы. Помимо соотнесения результатов исследования с литературными источниками автором правильным образом подмечена новизна и особо важные новые достижения, расширяющие и уточняющие представления о физиологической регуляции изучаемого процесса.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе, 4 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации и соответствует требованиям п. 25 Положения о присуждении ученых степеней. Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и изложению работы не возникло.

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: показано наличие тканеспецифичных свойств у мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого при сохранении их способности к фенотипическому переходу в миофибробласты, а также обнаружено подавляющее данный переход действие растворимых факторов, образующихся в ходе менструации.

Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для клеточной биологии, цитологии и фундаментальной медицины.

По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости результатов, и объему проведенных исследований диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Еремичев Роман Юрьевич, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22 – Клеточная биология.

Официальный оппонент

Директор института онкогинекологии и маммологии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор

Л.А. Ашрафян

Подпись Ашрафяна Л.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент



С.В. Павлович

Фактический адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Телефон: +7(495) 531 44 44

E-mail: levaa2004@yahoo.com

«01» декабрь 2022 г.