

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Астрелиной Татьяны Алексеевны на диссертационную работу Еремичева Романа Юрьевич «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 избранной темы

Диссертационная работа Еремичева Р.Ю. посвящена решению актуальной проблемы клинической и фундаментальной медицины – обладают ли мезенхимальные стромальные клетки, выделенные из менструального отделяемого, устойчивостью к фиброплазии и фенотипическому переходу в миофибробласты *in vitro*, и образуются ли в эндометрии в ходе менструации растворимые факторы, способные подавлять фиброплазию и фенотипический переход мезенхимальных стромальных клеток в миофибробласты *in vitro*.

Известно, что эндометрий способен полностью восстанавливаться после родов, кесарева сечения, а также малых хирургических вмешательств. Эндометриальные стволовые клетки/клетки-предшественники человеческого эндометрия обладают высокой регенеративной способностью. Отсутствие образования рубцовой ткани вероятно связано с устойчивостью выделенных из эндометрия мезенхимальных стромальных клеток к фиброплазии и фенотипическому переходу в миофибробласты, либо с образованием в эндометрии в ходе менструации растворимых факторов, подавляющих данные процессы. В связи с этим настоящее исследование является перспективным и представляет несомненную значимость для клинической и фундаментальной медицины.

Актуальность и значимость проведенных исследований подтверждается достаточным количеством работ, опубликованных по теме диссертационного исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как исследование выполнено с использованием достаточного количества экспериментального материала и с применением современных лабораторно-диагностических методов исследования. Исследования проведены в необходимом объеме, статистический анализ полученных результатов подтверждает их значимость и достоверность. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, подтверждены полученными результатами, имеют значимый как прикладной, так и фундаментальный характер для клеточной биологии и других отраслей медицины. Диссертационная работа составлена логично, методологически верно определены цель и задачи исследования. Выводы и практические рекомендации сделаны в соответствии с полученными результатами.

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

В ходе выполнения представленного диссертационного исследования получены результаты и сформулированы положения, обладающие несомненной научной новизной.

Обнаружено, что мезенхимальные стромальные клетки менструального отделяемого обладают сопоставимой с мезенхимальными стромальными клетками дермы и жировой ткани способностью к фенотипическому переходу в миофибробласты *in vitro*. Установлено, что растворимые факторы, образуемые при восстановлении эндометрия в ходе менструации, противодействуют фенотипическому переходу мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого, дермы и жировой ткани в миофибробласты *in vitro*. Выявлены тканеспецифичные особенности, присущие культурам мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого, заключающиеся в их устойчивости к фиброплазии и высокой степени колокализации коллагена I типа и ДД-А фибронектина, находящихся во внеклеточном пространстве.

Таким образом, полученные результаты и научные положения, выносимые на защиту, можно оценить как новые для современной фундаментальной науки.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование Еремичева Р.Ю. носит как теоретическую, так и прикладную направленность и представляет несомненную перспективу для дальнейших научных исследований.

Полученные результаты имеют важное теоретическое значение для клеточной биологии, поскольку вносят существенный вклад в понимание и расширение фундаментальных представлений о механизмах безрубцового восстановления эндометрия в ходе менструации. Обнаружены тканеспецифичные особенности мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого, которые представляются важными для безрубцового восстановления эндометрия. Получены результаты, указывающие на образование в эндометрии растворимых факторов, удерживающих мезенхимальные стромальные клетки от фенотипического перехода в миофибробласты, то есть противодействующих фиброзированию. В перспективе полученные знания могут быть использованы в целях регенеративной медицины.

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертация Еремичева Р.Ю. изложена в традиционном стиле, изложена на 97 страницах машинописного текста и состоит из введения и 4 глав (включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, включающего 136 зарубежных источников.

Во **введении** к диссертационной работе обоснованы актуальность, научная новизна, практическая значимость исследования, а также сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, и приведена структура работы.

Обзор литературы представлен в достаточном объеме, написан, как и вся диссертация, хорошим литературным языком и свидетельствует о глубоких и всесторонних знаниях проблем клеточной биологии. Стиль изложения

позволяет получить образное впечатление о современном состоянии темы настоящего диссертационного исследования. Приведены данные о строении, обновлении эндометрия в менструальном цикле, механизмах отторжения функционального слоя и восстановления эндометрия в перименструальном периоде, уровнях гормонов регулирующих менструации, десквамации функционального слоя и безрубцовом восстановлении эндометрия, мезенхимальных стромальных клетках. Исходя из приведенных данных литературы, автор заключает, что мезенхимальные стромальные клетки менструального отделяемого остаются жизнеспособными под прямым действием менструального отделяемого, соответствуют минимальным критериям мезенхимальным стромальным клеткам, поэтому также могут быть использованы для *in vitro* моделирования фиброплазии и фенотипического перехода в миофибробласты.

В главе «**Материалы и методы**» представлена подробная характеристика методов экспериментальных исследований, а также общая характеристика биологического материала, включенного в экспериментальные исследования, методология самого исследования, оценки результатов выполненных методов исследований и их статистической обработки. Следует также отметить масштаб, проведенных фундаментальных исследований.

В **3-й главе** автор подробно описывает результаты оценки соответствия культур мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого, дермы и жировой ткани минимальным критериям ISCT, исследования способности мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого, дермы и жировой ткани к фиброплазии и фенотипическому переходу в миофибробласты *in vitro*, исследования действия растворимых факторов, образующихся в эндометрии в ходе менструации, в отношении фиброплазии и фенотипического перехода МСК в миофибробласты *in vitro*.

В **4-ой главе** представлено обсуждение полученных результатов исследования, в которой приводится подробное описание. Обращает на себя внимание безупречная логичность и убеждающая обоснованность интерпретации результатов проведенных исследований. Подводятся итоги проведенных исследований, что объединяет все полученные в работе

результаты, логично приводит к важным как с фундаментальной, так и с практической стороны выводам.

Выводы вполне логично вытекают из результатов диссертационной работы и в достаточной мере соответствуют цели и поставленным задачам проведенного научного исследования.

Диссертация написана без грамматических и стилистических неточностей, изложена хорошим, образным научным языком.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Перечнем Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации и полностью отражают содержание диссертационной работы.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Вопросы и замечания

При изучении диссертации возникли следующий вопрос:

1) Возраст доноров биологического материала мезенхимальных стромальных клеток менструального отделяемого составлял от 18 до 35 лет, а доноров дермы и жировой ткани - от 18 до 60 лет. Отмечали ли вы снижение пролиферации мезенхимальных стромальных клеток и другие особенности с увеличением возраста донора биоматериала? Проводили ли вы такой анализ?

Поставленный вопрос носят дискуссионный характер и не влияет на оценку диссертации в целом. Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и изложению работы не возникло.

Заключение

Диссертационная работа Еремичева Романа Юрьевич «Безрубцовое восстановление эндометрия в ходе менструации: роль тканеспецифичных свойств мезенхимальных стромальных клеток и локально образуемых растворимых факторов» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей качественно новое решение актуальной задачи, а именно определить и оценить обладают ли

мезенхимальные стромальные клетки, выделенные из менструального отделяемого, устойчивостью к фиброплазии и фенотипическому переходу в миофибробласты *in vitro*, а также выяснить, образуются ли в эндометрии в ходе менструации растворимые факторы, способные подавлять фиброплазию и фенотипический переход мезенхимальных стромальных клеток в миофибробласты *in vitro*.

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

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Еремичева Романа Юрьевич полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке 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 медицинских наук по специальности 1.5.22. – клеточная биология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

Официальный оппонент:

Руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий, заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Астрелина

Подпись Астрелиной Татьяны Алексеевны заверяю:

Ученый секретарь – заведующий организационно-методическим отделом Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», кандидат медицинских наук



Е.В. Голобородько

Фактический адрес: Россия, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
Телефон: +7 (499) 190-86-58
Сайт в интернете: fmbafmbc.ru
E-mail: fmbc-fmba@bk.ru
«24» както 2022 г.

