

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ключерева Тимофея Олеговича на тему: «Регуляция экспрессии белков и генов, связанных с провоспалительной поляризацией макрофагов, под действием внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.3. Молекулярная биология, 1.5.22. Клеточная биология.

В условиях роста распространенности воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата сохраняется потребность в разработке новых лекарственных и биомедицинских средств, направленных на регуляцию регенеративных процессов посредством модуляции клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы. Внеклеточные везикулы мезенхимных стромальных клеток в последние годы рассматриваются как перспективные медиаторы межклеточной коммуникации, способные оказывать выраженное иммуномодулирующее действие, в том числе через влияние на функциональное состояние макрофагов. Учитывая ключевую роль макрофагов в регуляции воспаления, тканевого гомеостаза и репаративных процессов, направленное перепрограммирование их фенотипа с провоспалительного M1-состояния в сторону M2-подобных клеток представляется актуальным направлением современных исследований. В этой связи диссертационная работа Ключерева Т.О. ориентирована на изучение иммунорегуляторных свойств различных популяций внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток человека как в условиях *in vitro* на макрофагах человека, так и *in vivo* на животной модели остеоартрита.

Диссертационное исследование Ключерева Т.О. является актуальной работой, обладающей научной новизной по нескольким параметрам. Впервые был проведен протеомный анализ двух популяций внеклеточных везикул, полученных из мезенхимных стромальных клеток основного вещества пупочного канатика человека: матрикс-связанных везикул и внеклеточных везикул, полученных из кондиционированной среды, с целью выявления качественных и количественных различий в белковом составе. В работе выполнено сопоставление способности данных популяций везикул модулировать поляризацию макрофагов и изменять их функциональные характеристики, включая продукцию активных форм кислорода, фагоцитарную активность, а также профиль экспрессии внутриклеточных и поверхностных маркеров. Многообещающими результатами стали результаты оценки терапевтических свойств обоих типов внеклеточных везикул в рамках терапии животной модели остеоартрита. Результаты исследования обладают явной практической значимостью, учитывая отсутствие эффективной фармакотерапии остеоартрита на сегодняшний день, исходя из чего существует потребность в

новых биомедицинских терапевтических стратегиях, нацеленных на модификацию течения заболевания.

Достоверность результатов исследования обеспечена продуманным экспериментальным дизайном, применением комплекса современных методов клеточной и молекулярной биологии, а также использованием адекватных статистических подходов для анализа полученных данных. Результаты диссертационной работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Автором впервые было показано, что внеклеточные везикулы обеих популяций обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, снижая выраженность провоспалительной M1-поляризации макрофагов и уменьшая экспрессию субъединиц ферментного комплекса НАДФН-оксидазы 2. Для матрикс-связанных везикул установлено, что указанный эффект реализуется, в том числе, через подавление экспрессии компонентов сигнального пути JAK/STAT1, включая STAT1, STAT2 и IRF9. Проведенное *in vivo* исследование анализа влияния внеклеточных везикул на развитие воспаления при остеоартрите продемонстрировало их терапевтический потенциал посредством изменения экспрессии в хрящевой ткани и синовиальной мембране маркеров, связанных с развитием воспаления. Таким образом данное исследование демонстрирует высокий потенциал по применению внеклеточных везикул, полученных из мезенхимным стромальных клеток, для лечения остеоартрита, однако требуется более комплексное и детальное исследование данных внеклеточных везикул в рамках доклинических испытаний.

Диссертационная работа Ключерева Т.О. является завершенным исследованием, расширяющим представление о иммуномодулирующих свойствах, связанных с внеклеточным матриксом и свободно секретируемых внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток в отношении макрофагов человека, полученных из моноцитов периферической крови. Вместе с тем при анализе автореферата представляется возможным обозначить ряд вопросов и замечаний дискуссионного характера:

1. Насколько продолжительность наблюдения в экспериментах *in vivo* (42 суток) является достаточной для оценки устойчивости терапевтического эффекта внеклеточных везикул с учетом медленного прогрессирования остеоартрита?

2. Планируется ли в дальнейшем проведение фармакокинетического анализа внеклеточных везикул с определением периода полувыведения, оптимальной дозировки и кратности внутрисуставного введения?

Еще стоит отметить наличие опечатки в работе на странице 3 во втором абзаце дважды вводится аббревиатура внеклеточные везикулы (ВВ). Данные замечания не отрицают ценность и значимость полученных результатов и носят дискуссионный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по данным автореферата, диссертационная работа Ключерева Т.О. «Регуляция экспрессии белков и генов, связанных с провоспалительной поляризацией макрофагов, под действием внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток» на соискание ученой степени кандидата биологических наук полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ключерев Тимофей Олегович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 1.5.3. Молекулярная биология, 1.5.22. Клеточная биология.

Доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН, заведующий
отделом биофизики Федерального государственного
бюджетного учреждения «Федеральный
научно-клинический центр
физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
Федерального медико-биологического агентства»


Панасенко Олег Михайлович

Подпись Панасенко О.М. заверяю,
Ученый секретарь ФГБУ ФНКЦ ФХМ
им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, к.б.н.
«04» декабря 2026 г.




Е.С. Кострюкова

ФГБУ ФНКЦ ФХМ имени Ю.М. Лопухина ФМБА России (119435, Москва, Малая Пироговская ул., д. 1а, +7 (499) 246-44-09, niifhm@fmbamail.ru)