

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.

На фоне роста возрастных и дегенеративных заболеваний современная биология и медицина сталкиваются с необходимостью глубокого изучения концепций воспаления, клеточного ответа и тканевого ремоделирования. Внеклеточные везикулы (ВВ) широко изучаются на данный момент в качестве потенциальных биорегуляторов, оказывающих влияние на клеточную коммуникацию, управление воспалением и регенерацией. Мезенхимные стромальные клетки (МСК) рассматриваются в качестве перспективного источника ВВ, и в ряде работ уже были продемонстрированы регенеративные и противовоспалительные эффекты данных везикул. Представленное к защите диссертационное исследование Ключерева Т.О. является несомненно актуальной работой, в рамках которой был проведен многосторонний анализ иммуномодулирующих свойств двух субпопуляций ВВ, включающих в себя матрикс-связанные везикулы (МСВ) и внеклеточные везикулы, полученные из кондиционированной среды (ВВ/КС), МСК человека на клеточной модели макрофагов человека, дифференцированных из моноцитов. Также важным прикладным направлением работы стало проведение *in vivo* исследования противовоспалительных свойств ВВ на животной модели остеоартрита, что является своевременной задачей, поскольку на сегодняшний день фармакологические вмешательства с целью терапии этого заболевания имеют ограниченную эффективность.

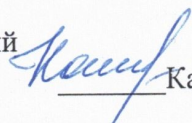
Работу Ключерева Т.О. отличает системность подхода, поскольку исследование охватывает как молекулярные эффекты ВВ на экспрессию маркеров воспаления, так и фенотипические изменения, затрагивающие такие параметры, как фагоцитарная способность и продукция активных форм кислорода макрофагами. Автореферат убедительно демонстрирует научную новизну. Впервые в едином исследовании сопоставлены эффекты двух субпопуляций ВВ на моноцитарные макрофаги человека М1-фенотипа. Полученные данные включают детальное описание изменений экспрессии провоспалительных и противовоспалительных маркеров, связанных с поляризацией макрофагов, а также оценку фагоцитарной активности и продукции активных форм кислорода. Проведенный анализ регуляции способности макрофагов к фагоцитозу и редокс активности показал значимое влияние МСВ и ВВ/КС на эти процессы, где ВВ/КС более выражено ингибировали генерацию активных форм кислорода у М1 макрофагов, а МСВ способствовали усилению фагоцитоза бактерий *Escherichia coli*. Также интересными являются результаты впервые проведенного сравнительного протеомного анализа двух популяций ВВ, выявившие значительные различия в белковом профиле МСВ и ВВ/КС. Эти различия, по-видимому, отражаются на специфике их влияния на клетки иммунной системы, что требует дальнейшего изучения. Таким образом, исследование затрагивает как фенотипические проявления, так и молекулярные механизмы действия ВВ. Стоит отметить, что одним из наиболее значимых результатов этого исследования, сочетающем в себе научную новизну, а также практический потенциал, стали данные полученные в ходе анализа противовоспалительных свойств МСВ и ВВ/КС на развитие воспалительного процесса в коленных суставах у животных с остеоартритом. Эти результаты могут лечь в основу разработки новых терапевтических подходов для лечения воспалительных заболеваний суставов.

Структура и содержание автореферата соответствует предъявляемым к данной работе требованиям. Также хочется отметить, что автореферат имеет логичное построение, легко воспринимается, рисунки и графики наглядно дополняют результаты исследования. С

методологической точки зрения работа выполнена строго и последовательно. Автор корректно применяет современные экспериментальные подходы, включая культивирование МСК, дифференцировку моноцитов, молекулярно-биологические методы анализа, протеомное профилирование ВВ и моделирование остеоартрита с последующей оценкой терапевтического потенциала ВВ методом иммуноцитохимии. Все этапы логически взаимосвязаны и позволяют формировать обоснованные выводы. Содержательно и композиционно автореферат оформлен грамотно. Текст изложен научным языком, материал структурирован четко, иллюстрации и графики визуализируют ключевые результаты. Список приведенных публикаций демонстрирует высокую степень личного вклада автора в данное исследование, а также охватывают основные положения диссертационной работы.

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.

кандидат биологических наук
заведующий лабораторией регенеративной медицины
НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий
Приволжского исследовательского медицинского университета

 Кашина А.В.

«11» 02 2026 г.

НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий Приволжского исследовательского медицинского университета (г. Нижний Новгород, ул. Медицинская, 1, +7 (831) 465-56-72, niibmt@pimunn.ru)

Подпись Кашиной А.В. заверяю:

