

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.

Представленная к защите диссертационная работа посвящена исследованию молекулярных механизмов регуляции функциональной активности и поляризации макрофагов под действием внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток (МСК). Выбор предмета исследования представляется перспективным и научно обоснованным. В настоящее время накоплен значительный объем данных, подтверждающих ключевую роль макрофагов в поддержании воспалительного эффекта при различных хронических воспалительных заболеваниях. К ним относятся аутоиммунные, дегенеративные и онкологические заболевания. Поляризация макрофагов в М1-состояние рассматривается как один из центральных факторов повреждения тканей и нарушения их регенерации. Традиционная противовоспалительная терапия далеко не всегда обеспечивает клинический эффект, а также может сопровождаться многочисленными побочными эффектами. По этой причине приоритетным направлением современной биомедицины является поиск таргетных и физически релевантных механизмов иммуномодуляции. Внеклеточные везикулы МСК рассматриваются как потенциальный инструмент бесклеточной терапии, имеющий иммуносупрессивные и регенераторные свойства и большую терапевтическую управляемость, лишенный рисков, присущих клеточной терапии. Дополнительную актуальность работы Ключерева Т.О. придает исследование клинко-биологически значимого примера хронического воспалительного заболевания остеоартрита на животной модели этого заболевания. В терапии остеоартрита на сегодняшний день отмечается дефицит эффективных патогенетических подходов.

Научная новизна работы определяется несколькими взаимодополняющими аспектами. Прежде всего, автором впервые проведено сравнительное исследование протеомного профиля, влияния на М1-поляризацию макрофагов двух субпопуляций внеклеточных везикул, полученных из МСК пупочного канатика: везикул из кондиционированной среды (ВВ/КС) и матрикс-связанных везикул (МСВ). Данное сопоставление имеет методологическую значимость, так как в настоящее время в литературе сохраняется недостаток работ, ориентированных на функциональные различия между субпопуляциями ВВ, формирующихся в разных компартментах микросреды МСК. Согласно автореферату, ВВ/КС преимущественно ассоциированы с белками, отвечающими за организацию и ремоделирование внеклеточного матрикса, тогда как МСВ характеризуются обогащением белками, связанными с иммунной регуляцией фаго- и эндоцитоза. Также стоит отметить значимое установление различий во влиянии данных популяций ВВ на ключевые сигнальные каскады провоспалительной поляризации макрофагов. Автор демонстрирует данные, подтверждающие более выраженное ингибирующее действие МСВ в отношении JAK/STAT1 сигнального пути, играющего центральную роль в интерферон-гамма индуцируемой М1-поляризации.

В теоретическом плане работа расширяет представление о внеклеточных везикулах как о высокоспецифичных носителях молекулярных сигналов, способных к влиянию на функциональную активность клеток врожденного иммунитета: подавляют синтез провоспалительных медиаторов, изменяют экспрессию маркеров поляризации, модулируют их фагоцитарную способность. Результаты исследования обладают прикладной значимостью. Практическая значимость работы подкрепляется экспериментами *in vivo*. Однократное внутрисуставное введение исследуемых популяций внеклеточных везикул в модели

остеоартрита у крыс значимо снижало экспрессию воспалительных маркеров в тканях сустава, что свидетельствует о перспективности подхода в контексте разработки бесклеточных терапевтических средств.

Достоверность представленных в работе Ключерева Т.О. результатов не вызывает сомнений. К числу наиболее существенных достоинств диссертационной работы относятся: логичная структура цели и задач, методологическая комплексность исследования, сочетающая молекулярные и функциональные подходы, сравнительный анализ двух субпопуляций внеклеточных везикул, наличие подтверждения эффекта *in vivo*.

У меня не возникло существенных критических замечаний к работе в ходе чтения автореферата. В качестве замечаний дискуссионного характера хочу отметить: 1. желательно более детальное описание параметров донорской варибельности для МСК и моноцитов, выделенных из периферической крови человека; 2. второй и третий выводы содержат достаточно много деталей, которые уместны при изложении результатов и обсуждения, но не в выводах, за счет чего выводы перегружены. Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают общей ценности 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, доцент
кафедры клеточной биологии и гистологии
биологического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова»
(ФГБОУ ВО МГУ им. М.В.Ломоносова)
Липина Татьяна Владимировна

Телефон: +7 9169202649
E-mail: lipinatv@my.msu.ru

Подпись Липиной Т.В. заверяю:
Заместитель декана по научной работе
биологического факультета ФГБОУ ВО МГУ им
М.В.Ломоносова
профессор Рубцов А.М.

«05» февраля

2026 г.



Липина Т.В.