

## 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 клинической практике заболеваний опорно-двигательного аппарата все чаще требуется внедрение инновационных биотехнологий, способных не только облегчить симптоматику, но и замедлить прогрессирование патологического процесса. На сегодняшний день лечение дегенеративных заболеваний суставов, включая остеоартрит, характеризуется ограниченной эффективностью фармакотерапии, преимущественно ориентированной на купирование болевого синдрома и воспалительных проявлений, тогда как хирургические методы лечения, в частности эндопротезирование коленного сустава, несмотря на высокую клиническую эффективность, отличаются высокой стоимостью и сопряжены с риском послеоперационных осложнений.

Современные представления о патогенезе остеоартрита рассматривают хроническое воспаление и дисрегуляцию врожденного иммунитета, в том числе функциональную поляризацию макрофагов, как один из факторов, определяющих развитие заболевания и развитие деструктивных процессов в суставных тканях. В этой связи особый интерес представляют биологические подходы, способные направленно модулировать воспалительный микроокружение сустава и иммунную активность клеток врожденного иммунитета. Внеклеточные везикулы мезенхимных стромальных клеток рассматриваются в качестве перспективных медиаторов межклеточной коммуникации, обладающих выраженными иммуномодулирующими и регенеративными свойствами. Вместе с тем механизмы их влияния на функциональную активность макрофагов в условиях *in vitro*, а также сравнительная оценка терапевтического потенциала различных субпопуляций внеклеточных везикул в условиях экспериментального остеоартрита остаются недостаточно изученными. В связи с этим исследование, направленное на анализ иммуномодулирующих эффектов внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток человека и их влияния на активацию и поляризацию макрофагов в условиях *in vitro* и *in vivo*, является научно и клинически актуальным.

Особую значимость представляют *in vivo* эксперименты, в которых автор применил животную модель остеоартрита с целью оценки терапевтического потенциала двух субпопуляций внеклеточных везикул, полученных из мезенхимных стромальных клеток человека. Результаты демонстрируют снижение степени воспаления в коленных суставах под влиянием как матрикс-связанных везикул, так и везикул, полученных из кондиционированной среды мезенхимных стромальных клеток пупочного канатика человека. При этом наблюдалось уменьшение выраженности синовиального воспаления, что сопровождалось уменьшением экспрессии маркеров, связанных с M1 поляризацией макрофагов, таких как индуцируемая синтаза оксидаза азота и фактор некроза опухоли альфа. В тоже время оба типа внеклеточных везикул стимулировали увеличение экспрессии аргиназы-1 M2-маркера поляризации макрофагов. Такие данные напрямую соотносятся с задачами современной регенеративной медицины, направленными на разработку регенеративных и иммуномодулирующих подходов к лечению заболеваний опорно-двигательного аппарата. Важным аспектом исследования является то, что автор применил комплексный подход, включающий молекулярный, клеточный и тканевой уровни анализа. С одной стороны, проведена оценка экспрессии провоспалительных и противовоспалительных маркеров M1/M2 поляризации макрофагов человека, установлены иммуномодулирующие эффекты на способность макрофагов к фагоцитозу и генерации активных форм кислорода в условиях *in vitro*. С другой стороны, эти эффекты были подтверждены на

животной модели остеоартрита, что делает полученные данные не только фундаментально значимыми, но и практически релевантными. Применение внеклеточных везикул как возможного терапевтического инструмента открывает перспективы для разработки новых стратегий лечения, включая ранние стадии дегенеративных изменений суставов при остеоартрите. При этом важным преимуществом можно считать низкий иммуногенный потенциал и безопасность подобных биологических агентов, что подтверждается современными научными данными.

Структура и изложение материала в автореферате логичны и последовательны. Все разделы выстроены в соответствии с требованиями, данные представлены четко и наглядно. Иллюстрации и таблицы дополняют текст и позволяют быстро оценить ключевые результаты диссертационного исследования. Список публикаций подтверждает высокий уровень самостоятельности соискателя и полноту отражения результатов исследования.

Представленная работа находится на стыке молекулярной и клеточной биологии. Она отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и в полной мере соответствует паспорту специальностей 1.5.3 Молекулярная биология и 1.5.22 Клеточная биология. Научный и прикладной уровень работы заслуживает высокой оценки, а полученные результаты могут стать основой для дальнейших клинических исследований в области лечения воспалительных заболеваний суставов.

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.

Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и  
военно-полевой хирургии  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
д.м.н. профессор

Подпись д.м.н. профессора Маланина Д.А. заверяю.  
Ученый секретарь совета Университета  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
к.м.н. доцент



Маланин Д.А.

Емельянова О.С.

«12» февраля 2026 г.