

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.

Актуальность представленного диссертационного исследования обусловлена современными представлениями о ключевой роли врождённого иммунитета и, в частности, макрофагов в патогенезе хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний. Дисрегуляция функциональной активности макрофагов, сопровождающаяся их устойчивой провоспалительной активацией, рассматривается в настоящее время как один из центральных механизмов поддержания хронического воспаления при остеоартрите, аутоиммунных, метаболических и возраст-ассоциированных патологиях. Несмотря на значительный прогресс в изучении молекулярных механизмов воспаления, существующие фармакологические подходы к его коррекции нередко обладают ограниченной эффективностью и сопровождаются выраженными побочными эффектами, что делает актуальным поиск альтернативных, более селективных и физиологически обоснованных стратегий иммуномодуляции. В этом контексте мезенхимные стромальные клетки и их паракринная активность рассматриваются как перспективное направление регенеративной медицины.

Особый интерес в последние годы вызывает роль внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток, которые выступают в качестве универсальных переносчиков биологически активных молекул и обеспечивают межклеточную коммуникацию без прямого введения живых клеток. Такой подход потенциально позволяет снизить риски, связанные с клеточной терапией, и повысить управляемость терапевтического воздействия. Вместе с тем большинство имеющихся исследований сосредоточено на экзосомах или суммарных популяциях внеклеточных везикул, выделенных из кондиционированной среды, тогда как матрикс-связанные везикулы остаются значительно менее изученными. Их молекулярный состав, механизмы биогенеза и функциональное значение, в том числе в контексте регуляции активности макрофагов, до настоящего времени освещены фрагментарно. Кроме того, значительная часть данных о влиянии внеклеточных везикул на макрофаги получена с использованием модельных клеточных линий, что ограничивает экстраполяцию результатов на физиологические условия.

В этом контексте исследование, направленное на сравнительный анализ, матрикс-связанных везикул и внеклеточных везикул из кондиционированной среды МСК пупочного канатика человека, а также на изучение их влияния на функциональную активность и провоспалительную поляризацию первичных макрофагов человека и течение воспалительного процесса *in vivo*, является своевременным и научно обоснованным. Работа отвечает актуальным запросам фундаментальной иммунологии, молекулярной и клеточной биологии, а также имеет несомненный прикладной потенциал для разработки новых подходов к терапии хронических воспалительных заболеваний, включая остеоартрит.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Впервые проведён сравнительный протеомный анализ матрикс-связанных и жидкофазных внеклеточных везикул из кондиционированной среды; показано различие в их белковом составе и функциональной направленности, а также исследовано влияние двух типов везикул на функциональные параметры первичных макрофагов человека (фагоцитоз, продукция АФК), а не только на экспрессию маркеров M1/M2. Выявлена ключевая роль сигнального пути JAK/STAT1 в иммуномодулирующем действии матрикс-связанных везикул, продемонстрирован противовоспалительный эффект матрикс-связанных и внеклеточных везикул из

кондиционированной среды на животной модели остеоартрита. Полученные результаты хорошо согласуются между собой, логично интерпретированы и подтверждены использованием комплекса современных молекулярно-биологических, клеточных и протеомных методов. Достоверность результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментов, достаточным объёмом выборок и использованием независимых методов для верификации ключевых выводов.

Работа вносит существенный вклад в понимание механизмов межклеточной коммуникации и регуляции фенотипической пластичности макрофагов. Практическая значимость заключается в обосновании перспективности матрикс-связанных везикул как терапевтической платформы для коррекции хронического воспаления, в том числе при остеоартрите.

Положения, выносимые на защиту в диссертации Ключерева Т.О. на тему: «Регуляция экспрессии белков и генов, связанных с провоспалительной поляризацией макрофагов, под действием внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток» соответствуют указанным в автореферате паспортам научных специальностей 1.5.3. Молекулярная биология, 1.5.22. Клеточная биология.

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 медицинских наук, профессор РАН
ведущий научный сотрудник
лаборатории нейробиологии и
тканевой инженерии
Института мозга ФГБНУ
«Российский центр неврологии
и нейронаук»

Юлия Константиновна Комлева

« 03 » февраль 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН Комлевой Ю.К. удостоверяю:
Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Российский центр неврологии и нейронаук», старший научный сотрудник, кандидат
медицинских наук

« 03 » февраль 2026 г.



Дмитрий Владимирович Сергеев

Почтовый адрес: 125367, Волоколамское шоссе, 80, ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», yuliakomleva@mail.ru