



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение
высшего образования
«Балтийский федеральный университет
имени Иммануила Канта»
(БФУ им. И. Канта)

ул. А. Невского, 14, г. Калининград, 236016

тел.: (4012) 595-597, факс: (4012) 465-813

e-mail: post@kantiana.ru

http://www.kantiana.ru

ОКПО 02068255, ОГРН 1023901002949

ИНН 3906019856, КПП 390601001

27.10.2023 № 0123-3559

На _____ от _____

Отзыв ведущей организации

УТВЕРЖДАЮ:

Ректор,
доктор философских наук,
профессор

А.А. Федоров



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации Лыкова Александра Петровича
«Морфофункциональная характеристика мезенхимных стволовых клеток костного мозга
человека и крыс при активации эритропоэтином», представленной на соискание ученой
степени доктора медицинских наук
по специальности 1.5.22. - клеточная биология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующей отраслью науки и практической деятельности

Применительно к области исследований научной специальности 1.5.22. Клеточная биология, научно-квалификационная работа соответствует изучению фундаментальных основ строения клеток, ультраструктурной организации и функции клеток эукариотов, механизмов репликации и репарации, закономерностей клеточной дифференцировки, репаративной регенерации тканей, адаптации клеток к действию различных факторов внешней среды, а также прикладных аспектов клеточных технологий, направленных на разработку терапевтических подходов для лечения различных патологий.

Актуальность выбранной темы определяется необходимостью разработки и внедрения новых методов терапии социально-значимых заболеваний с использованием

альтернативных методов терапии, включая достижения в области клеточных технологий и способов повышения их терапевтического потенциала, на фоне ежегодного роста заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и патологии опорно-двигательного аппарата, с учетом низкой эффективности традиционных методов лечения. Исследование проведено с применением комплексного подхода в решении поставленных задач, с учетом современных представлений, актуальных научных данных, представленных в обзоре литературы. Также к актуальности можно отнести целесообразность использования эритропоэтина как фактора, модифицирующего морфофункциональные свойства мезенхимных стволовых клеток.

Таким образом, диссертационная исследование Лыкова А.П. посвящено изучению изменениям структурной организации мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека и крыс, функционального потенциала клеток в ответ на стимуляцию эритропоэтином и терапевтической эффективности при моделировании нарушения кровообращения в конечности и дегенерации межпозвонкового диска у крыс при сочетанном введение в очаг патологического процесса мезенхимных стволовых клеток костного мозга и эритропоэтина, является актуальным, своевременным и востребованным для медицинской науки и практики.

Новизна, достоверность и ценность полученных автором результатов

В результате проведенного исследования, на основании оценки морфологических и функциональных изменений в мезенхимных стволовых клетках костного мозга человека и крыс в ответ на воздействие эритропоэтина, выполненных с использованием иммунофенотипических, иммуноферментативных и культуральных методов, включая оценку пролиферации и миграции клеток в режиме реального времени, гистохимических и иммуногистохимических методов окраски, моделирования патологических процессов у лабораторных животных, морфометрии и статистической обработки полученных данных, было установлено приобретение клетками новых функциональных свойств.

Установлено, что в модуляции функциональных свойств мезенхимных стволовых клеток эритропоэтином существенная роль отводится сигнализации через канонический и неканонический сигнальный путь эритропоэтина. Несомненной новизной является демонстрация изменений уровня экспрессии поверхностных молекул межклеточного взаимодействия (CD18, CD29, CD44, CD49a, CD54) и молекулы, ассоциированной со стволовостью и проангиогенным действием (CD146) на мезенхимных стволовых клетках после стимуляции эритропоэтином. Показано, что стимуляция мезенхимных стволовых клеток эритропоэтином повышает устойчивость клеток к действию неблагоприятных факторов микроокружения (окислительный стресс, различные уровни глюкозы, дефицит питательных веществ) как следствие антиапоптотического действия. Впервые показано, что эритропоэтин активирует аутофагию в мезенхимных стволовых клетках, стимулирует синтетические процессы в клетках.

Лыков А.П. в своей исследовательской работе установил, что введение мезенхимных стволовых клеток с эритропоэтином в очаг патологического процесса (нарушение кровоснабжения мышц голени, дегенерация пульпозного ядра

межпозвоночного диска) снижает выраженность атрофии и некроза тканей, стимулирует репаративные процессы и ангиогенез.

В результате выполненной работы впервые получены новые знания, касающиеся понимания фундаментальных закономерностей процессов, участвующих в изменении морфологических и функциональных свойств мезенхимных клеток в ответ на стимуляцию эритропоэтином и процессов, участвующих в репарации поврежденных тканей при их коррекции введением мезенхимных стволовых клеток и эритропоэтина в патологический очаг.

Таким образом, новизна, достоверность и ценность диссертации высока и не вызывает сомнений.

Обоснованность научных положений и выводов

Обоснованность представленных в диссертационной работе научных положений и выводов основывается на корректно поставленных задачах, применении адекватных и современных методов исследования, статистической обработке данных.

Цель диссертации полностью решена и отражена сутью проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели, выводы логично вытекают из полученных результатов и полностью отражают их содержание. Восприятие работы облегчает качественный иллюстративный материал.

Полученные автором данные представлены микрофотографиями высокого качества, графиками и таблицами, а также грамотно обсуждаются с использованием данных современной литературы по изучаемой проблеме. Достоверность полученных данных не вызывает сомнения.

В своей работе А.П. Лыков использовал современный методологический подход к планированию и проведению диссертационного исследования. Несомненным достоинством данной работы является проведение исследования на достаточном количестве материала, использованного в ходе исследования. Полученные научные данные апробированы и доложены на научных и научно-практических конференциях.

Личный вклад автора

Автором проведено планирование и подбор модели исследования, сформулированы его цели и задачи, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающей современное состояние изучаемой проблемы, определен методологический подход, позволяющий наиболее полно решить поставленные в исследовании задачи, самостоятельно выполнены все этапы работы. За исключением оговоренных исследований совместно с другими лицами, проведена статистическая обработка данных, интерпретированы и опубликованы результаты.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Результаты проведенного исследования дополняют современные представления об негемопоэтических эффектах эритропоэтина.

Установленные особенности структурных изменений, изменений уровня экспрессии кластеров дифференцировки, функционального и терапевтического потенциала мезенхимных стволовых клеток костного мозга могут быть полезны для разработки новых принципов лечения воспалительных/дегенеративных заболеваний.

Полученные автором новые сведения о механизмах протективного действия эритропоэтина в отношении мезенхимных стволовых клеток могут быть внедрены в учебный процесс в медицинских ВУЗах в соответствующих темах и в практическую область регенеративной медицины.

Структура и объем работы, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертация выполнена по классической схеме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Материалы диссертации представлены на 311 страницах машинописного текста, содержат 29 таблиц и 42 рисунка. Указатель использованной литературы содержит 505 источников, из которых 437 зарубежных изданий.

Автором был проведен глубокий анализ полученных результатов с привлечением современных литературных источников. Материалы исследования изложены последовательно и подробно описаны. Полученные выводы и представленные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из материалов диссертационной работы и являются научно обоснованными, соответствуют целям и задачам исследования.

Практические рекомендации логично вытекают из фактических результатов исследования. По материалам диссертации опубликованы 27 печатных работ, включая 14 статей в отечественных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из них – 13 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Web of Science и/или Scopus и Перечень рецензируемых научных изданий ВАК квартиль 1.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней, логично структурирован, полностью отражает содержание диссертации, все основные положения и выводы.

Работа соответствует паспорту научной специальности: 1.5.22. Клеточная биология.

Замечания по работе:

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы не имеется.

При изучении работы выявлены некоторые замечания и вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. Чем обусловлен выбор концентрации ЭПО (33,4 МЕ/мл), используемой в эксперименте? Из текста диссертации не совсем ясно, какая концентрация ЭПО использовалась в модели дегенерации межпозвонкового диска. Сопоставимы ли данные полученные в модели *in vivo* и *in vitro*?
2. Известно, что МНК КМ включают в себя несколько типов клеток: (незрелые) моноциты и гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), эндотелиальные клетки-предшественники и предшественники МСК. В ряде исследований МНК КМ рассматривают как альтернативу МСК. В чём, на Ваш взгляд, заключается преимущество используемых в эксперименте МСК, а не МНК КМ?

3. Эффекты ЭПО, как правило, направлены на снижение аутофагии. Однако в Вашей работе показано усиление этого процесса в МСК, как Вы считаете, какими механизмами обусловлены такие различия?
4. В Вашей работе описана различная чувствительность МСК человека и МСК крысы к ЭПО. «Внесение ЭПО в питательную среду при дефиците ростовых факторов, окислительном стрессе, различных уровнях глюкозы в питательной среде усиливает пролиферативную активность МСК крыс и не оказывает существенного влияния на пролиферативный потенциал МСК человека.». В связи с вышесказанным, возникло 2 вопроса:
 - Согласно тексту диссертации, в работе был использован эритропоэтин (Рекормон; ЛаРош, Швейцария) без уточнения видоспецифичности. По описанию, это рекомбинантный эритропоэтин человека. Укажите, в работе использован только ЭПО человека или крысиный тоже, или для каждой модели использовался свой специфичный ЭПО? Если использовался только рекомбинантный эритропоэтин человека, на сколько это корректно в крысиной модели?
 - Если наблюдаются некоторые различия в реакциях МСК человека и крысы в ответ на ЭПО, то на сколько корректно экстраполировать данные полученные в крысиной модели на человека?
5. По тексту диссертации и автореферата встречаются множественные опечатки, технические ошибки, пропущенные буквы и т.д. На большинстве снимков отсутствуют масштабные отрезки.

Указанные замечания в целом не снижают значимость выполненных исследований, ценность и обоснованность полученных результатов.

Заключение

Диссертация Лыкова Александра Петровича «Морфофункциональная характеристика мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека и крыс при активации эритропоэтином», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной проблемы, направленной на оценку механизмов наделения мезенхимных стволовых клеток новыми свойствами и повышение терапевтического потенциала клеток на модели ишемии конечности и дегенерации пульпозного ядра межпозвонкового диска у крыс, имеющей важное значение для развития соответствующей отрасли знаний - клеточной биологии.

Диссертационная работа Лыкова Александра Петровича по актуальности, научной новизне, практической, теоретической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемых к диссертациям

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Отзыв составил:



17.10.2023.

E-mail post@kantiana.ru; LLitvinova@kantiana.ru

