

ОТЗЫВ

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

Актуальность диссертационного исследования. Мезенхимные стволовые клетки (МСК) являются перспективным средством регенеративной терапии из-за их способности влиять на патогенетические механизмы развития многих заболеваний. Такие патологии как дегенерация межпозвоночных дисков и хроническая ишемия нижних конечностей остаются серьезными проблемами здравоохранения во всем мире. Эффективность терапии МСК для лечения этих и многих других заболеваний уже была показана в целом ряде доклинических и клинических испытаний, однако сохраняется проблема достижения высокой выживаемости этих клеток в патологическом очаге. В частности, оксидативный стресс, измененные уровни глюкозы и pH, дефицит ростовых факторов, различные медиаторы воспаления, имеющие место в дегенеративных тканях, или гипоксия при ишемии тканей, могут нарушить функции трансплантированных клеток и привести к их гибели, поэтому существует настоятельная необходимость разработки способов повышения устойчивости и сохранения функций этих клеток в неблагоприятных условиях. Диссертационная работа Лыкова А.П. посвящена решению одной из актуальных проблем современной биологии и медицины – поиску подходов к изменению морфофункциональных свойств мезенхимных стволовых клеток (МСК) костного мозга человека и крыс, приводящих к увеличению их терапевтического потенциала и выживаемости при введении в патологический очаг. В качестве соединения, модулирующего свойства МСК, использован эритропоэтин. Учитывая вышеизложенное, актуальность данной работы сомнений не вызывает.

Научная новизна исследования. Результаты исследования А.П. Лыкова являются новыми. Впервые установлено, что обработка МСК эритропоэтином вызывает изменения экспрессии рецепторов на их мембране (гомо- и гетеродимерных рецепторов к эритропоэтину, рецепторов к молекулам межклеточного взаимодействия); усиление экспрессии маркера стволовости и проангиогенного действия (CD146); активацию процесса аутофагии (усиление экспрессии маркера аутофагии LC3B), что можно рассматривать как протективное и противовозрастное действия. Под влиянием эритропоэтина происходят структурные изменения в цитоплазме МСК (увеличение объемной плотности гранулярной эндоплазматической сети), что свидетельствует об усилении их синтетической и секреторной

активности. Показано антиапоптотическое действие эритропоэтина на МСК человека и крыс в различных неблагоприятных условиях – при окислительном стрессе, гипо- и гипергликемии, дефиците ростовых факторов. Выявлено усиление пролиферативной и миграционной активности МСК под влиянием эритропоэтина. В экспериментальной части работы установлен положительный эффект биомедицинского клеточного продукта МСК+эритропоэтин при лечении смоделированной ишемии конечностей и усиление регенерации студенистого ядра межпозвоночного диска у крыс при его механическом повреждении.

Результаты исследования А.П. Лыкова являются значимыми для медицинской науки, исследовательской и клинической практики.

Получены новые знания о модулирующем воздействии эритропоэтина на структурные и функциональные свойства МСК, приводящем к активации их терапевтического потенциала и выживаемости в неблагоприятных условиях патологического очага. Убедительно доказаны положительные терапевтические и регенеративные эффекты биомедицинского клеточного продукта МСК+эритропоэтин на моделях ишемии конечностей и дегенерации межпозвоночного диска. Столь обнадеживающие результаты экспериментального исследования обосновывают возможность разработки, испытаний и внедрения в клиническую практику биомедицинского клеточного продукта МСК+эритропоэтин и дают новую надежду пациентам на излечение и улучшение качества жизни.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и в экспериментальную работу лаборатории физиологии проективной системы Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного научного бюджетного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетика Сибирского отделения Российской академии наук».

Сформулированы практические рекомендации по процедуре обработки МСК эритропоэтином для улучшения их функциональных свойств.

Обоснованность и достоверность полученных данных. Идея диссертационного исследования А.П. Лыкова базируется на анализе и обобщении современных представлений о МСК, изложенных в отечественной и зарубежной литературе. Достоверность полученных результатов обоснована достаточным для выявления статистически значимых изменений объемом материала, использованием корректных экспериментальных моделей, использованием современных высокоинформативных методов морфологического

исследования (световая микроскопия с применением гистохимического и иммуногистохимического методов окрашивания; трансмиссионная электронная микроскопия, морфометрия), инструментальных методов исследования (магнитно-резонансная томография, лазерная доплеровская флоуметрия), адекватной статистической обработкой данных.

Цель диссертационного исследования сформулирована четко и лаконично, задачи соответствуют цели. Положения, выносимые на защиту, содержат все важные результаты, полученные автором. В работе 7 выводов, все они основаны на объективных данных, полученных лично автором, достоверны, представляют доказательства для положений, выносимых на защиту.

Автореферат иллюстрирован цветными микрофотографиями хорошего качества, диаграммами, таблицами. Результаты исследования хорошо проанализированы, осмыслены и обсуждены. Судя по ссылкам, для обсуждения использованы новые источники литературы. Весь материал изложен ясно, лаконично, последовательно. Автор хорошо ориентируется в своих данных, четко систематизирует их. В порядке дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов. 1) Каков механизм увеличения количества клеток в студенистом ядре межпозвоночного диска при лечении МСК и МСК+эритропоэтин? Это результат пролиферации и дифференцировки введенных МСК или активация собственных прогениторных клеток студенистого ядра? 2) Могут ли МСК, трансплантированные в мышцу, дифференцироваться в миогенные прогениторные клетки и участвовать в регенерации мышечных волокон? 3) Каков механизм реваскуляризации мышцы (на модели ишемии) после введения МСК и МСК+эритропоэтин?

Материалы диссертационной работы А.П. Лыкова доложены и обсуждены на научных конференциях и представлены в печатных работах, в том числе в отечественных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и, на соискание ученой степени 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 квартал 1.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями и содержит результаты, необходимые для суждения о достоверности полученных результатов и обоснованности выводов.

Заключение. На основании анализа автореферата можно сделать заключение о том, что диссертационная работа Лыкова Александра Петровича «Морфофункциональная

характеристика мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека и крыс при активации эритропоэтином», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований, получен фактический материал и содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для клеточной биологии – разработан подход к изменению морфофункциональных свойств мезенхимных стволовых клеток (МСК) костного мозга человека и крыс, приводящих к увеличению их терапевтического потенциала и выживаемости в неблагоприятных условиях патологического очага.

Диссертационное исследование А.П. Лыкова по актуальности темы, научно-методическому уровню, научно-практической значимости полученных результатов и выводов отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.22 - клеточная биология.

Профессор кафедры физиологии факультета естественных наук
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
Минобрнауки России
доктор медицинских наук Обухова Лидия Александровна



«30» ноября 2023 г.

Юридический адрес: 630090 Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2
Телефон: +7 (383) 363-40-00 (приемная ректора)
Факс: +7(383) 363-42-80
Электронная почта: rector@nsu.ru
Официальный веб-сайт: <https://www.nsu.ru>

Подпись Обуховой Л.А. заверяю
Ученый секретарь НГУ к.х.н. Тарабан Е.А.

