

РЕЗУЛЬТАТЫ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Лыкова Александра Петровича

**Морфофункциональная характеристика мезенхимных стволовых клеток
костного мозга человека и крыс при активации эритропоэтином**

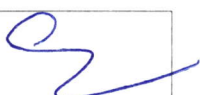
1.5.22. Клеточная биология

(медицинские науки)

ЯВОЧНЫЙ ЛИСТ

членов диссертационного совета 21.2.046.05, созданного
на базе Новосибирского государственного медицинского университета
к заседанию совета от 28 декабря 2023 года протокол № 11
по защите диссертации Лыкова Александра Петровича
по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Фамилия И. О.	Ученая степень, шифр специальности в совете	Явка на заседание (подпись)	Получение бюллетеня (подпись)
Надеев Александр Петрович (председатель)	доктор медицинских наук 3.3.2.		
Савченко Сергей Владимирович (заместитель председателя)	доктор медицинских наук 3.3.2.		
Залавина Светлана Васильевна (ученый секретарь)	доктор медицинских наук 1.5.22.		
Агеева Татьяна Августовна	доктор медицинских наук, 3.3.2.		
Айдагулова Светлана Владимировна	доктор биологических наук 1.5.22.		
Акулинин Виктор Александрович	доктор медицинских наук 1.5.22.		
Вторушин Сергей Владимирович	доктор медицинских наук 3.3.2.		
Жукова Наталья Анатольевна	доктор медицинских наук 3.3.2.		
Жураковский Игорь Павлович	доктор медицинских наук 1.5.22.		
Кливер Евгений Эдуардович	доктор медицинских наук 3.3.2.		
Конев Владимир Павлович	доктор медицинских наук 3.3.2.		
Кулешов Виталий Михайлович	доктор медицинских наук 3.3.2.		
Ларионов Петр Михайлович	доктор медицинских наук 3.3.2.		
Летягин Андрей Юрьевич	доктор медицинских наук 1.5.22.		
Логвинов Сергей Валентинович	доктор медицинских наук 1.5.22.		
Маринкин Игорь Олегович	доктор медицинских наук 1.5.22.		
Овсянко Елена Владимировна	доктор медицинских наук 3.3.2.		
Повещенко Ольга Владимировна	доктор медицинских наук 1.5.22.		

Позднякова Светлана Васильевна	доктор биологических наук 1.5.22.		
Шкурूपий Вячеслав Алексеевич	доктор медицинских наук 3.3.2.		

Председатель диссертационного совета



А. П. Надеев

Ученый секретарь диссертационного совета





С. В. Залавина

ПРОТОКОЛ № 11
ЗАСЕДАНИЯ СЧЕТНОЙ КОМИССИИ, ИЗБРАННОЙ
ДИССЕРТАЦИОННЫМ СОВЕТОМ 21.2.046.05, созданным
на базе Новосибирского государственного медицинского университета

от «28» декабря 2023 г.

Состав избранной комиссии

Вторюшин Сергей Владимирович
Исуква Наталья Анатольевна
Воздмелова Светлана В

Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу присуждения **Лыкову А. П.** ученой степени **доктора медицинских наук.**

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 20 человек Минобрнауки России от 21.06.2019 № 507/нк.

В состав диссертационного совета дополнительно введены нет человек.

Присутствовало на заседании 17 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 1.5.22 – 7

Роздано бюллетеней 17

Осталось не розданных бюллетеней 3

Оказалось в урне бюллетеней 17

Результаты голосования по вопросу присуждения **Лыкову А. П.** ученой степени **доктора медицинских наук**

За 17

Против нет

Недействительных бюллетеней нет

Члены счетной комиссии:

Исуква Вторюшин Воздмелова



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.046.05, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ,
НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 28 декабря 2023 года № 11

О присуждении Лыкову Александру Петровичу, гражданину России, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Морфофункциональная характеристика мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека и крыс при активации эритропоэтином» по специальности 1.5.22. Клеточная биология принята к защите 27 сентября 2023 года (протокол заседания № 9) диссертационным советом 21.2.046.05, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; совет утвержден приказом Минобрнауки России от 21.06.2019 № 507/нк.

Соискатель Лыков Александр Петрович, 9 июня 1961 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Супрессия НК-активности клеток крови у ликвидаторов последствий Чернобыльской катастрофы» защитил в 1996 году в диссертационном совете, созданном на базе Института клинической иммунологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Работает ведущим научным сотрудником лаборатории клеточных технологий в Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии

наук».

Диссертация выполнена на базе лаборатории клеточных технологий в Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Научный консультант – доктор медицинских наук, Повещенко Ольга Владимировна, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики», лаборатория клеточных технологий, заведующий.

Официальные оппоненты:

1) Морозов Виталий Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория технологий управления здоровьем, заведующий;

2) Селедцова Галина Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», лаборатория клинической иммунопатологии, главный научный сотрудник;

3) Чумакова Светлана Петровна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патофизиологии, профессор кафедры, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, в своём положительном

отзыве, подписанном Литвиновой Ларисой Сергеевной, доктором медицинских наук, директором Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессором кафедры фундаментальной медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», указала, что диссертация Лыкова Александра Петровича 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.

Соискатель имеет 70 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 27 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 15 работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 11 статей в журналах категории К1 и 2 статьи в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, из них 11 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и WoS. В опубликованных работах отражены: морфофункциональные изменения мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека и крыс при активации эритропоэтином и терапевтический потенциал сочетания мезенхимных стволовых клеток и эритропоэтина при ишемии конечности и дегенерации пульпозного ядра межпозвонкового диска у крыс. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах (27 печатных работ, авторского вклада 4,38 печатных листа и объемом научных изданий 36,8 печатных страниц).

Наиболее значительные работы:

1. Влияние внутримышечного введения мезенхимных стволовых клеток и эритропоэтина на ангиогенез при критической ишемии нижних конечностей /

А. П. Лыков, Н. А. Бондаренко, О. В. Повещенко [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2018. – № 1. – С. 10–14.

2. Лечение дегенеративного процесса в межпозвонковом диске у крыс Вистар мезенхимными стволовыми клетками / А. П. Лыков, Н. А. Бондаренко, О. В. Повещенко [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2019. – № 4. – С. 267–272.

3. Erythropoietin and mesenchymal stem cells properties / A. Lykov, M. Surovtseva, N. Bondarenko [et al.] // Biointerface research in applied chemistry. – 2020. – Vol. 10, № 5. – P. 6197–6207.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из: Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины от доктора медицинских наук О. О. Обуховой; Научно-исследовательского института нейронаук и медицины от доктора биологических наук М. А. Тихоновой; Новосибирского национального исследовательского государственного университета от доктора медицинских наук Л. А. Обуховой.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой квалификацией в области клеточной биологии, а также тем, что одним из основных направлений их деятельности является изучение механизмов регенерации в различных органах и тканях, и механизмов регенераторного потенциала стволовых клеток, что подтверждается наличием у них научных публикаций в ведущих рецензируемых научных изданиях, что создает необходимые условия для объективной оценки научной и практической ценности представленного диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

проанализированы морфофункциональные свойства мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека и крыс при активации эритропоэтином, что позволило в эксперименте оценить терапевтический потенциал клеточного продукта, ускоряющего регенеративные процессы при ишемии конечности и

дегенерации межпозвонкового диска;

впервые установлено, что эритропоэтин влияет на экспрессию гомодимерных и гетеродимерных рецепторов к эритропоэтину, общей бета-цепи цитокинов (CD131), молекул адгезии и интегринов (CD18, CD18/54, CD54, CD44, CD49a, CD146) на мезенхимных стволовых клетках костного мозга человека с учетом времени экспозиции клеток с эритропоэтином;

впервые показано, что эритропоэтин влияет на уровень экспрессии маркера стволовости и проангиогенного потенциала (CD 146) на мезенхимных стволовых клетках костного мозга человека;

установлено наличие антиапоптотического действия эритропоэтина на мезенхимные стволовые клетки человека и крыс при окислительном стрессе, гипо- и гипергликемии, дефиците ростовых факторов, что проявляется снижением доли клеток в апоптозе/некрозе, усилением пролиферации, миграции и секреции;

впервые показано, что эритропоэтин стимулирует активность аутофагии и синтетической активности мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека, что подтверждается увеличением экспрессии маркера аутофагии LC3B и увеличением относительной плотности гранулярного ретикулума цитоплазмы клеток, что в совокупности указывает на антивозрастное действие эритропоэтина;

впервые выявлена динамика изменения уровня про- и противовоспалительных цитокинов и ростовых факторов на системном (сыворотка крови) и локальном (мышцы голени) уровнях организма при лечении ишемии конечности у крыс сочетанием мезенхимных стволовых клеток и эритропоэтина;

впервые показано, что мезенхимные стволовые клетки и комбинация мезенхимных стволовых клеток с эритропоэтином усиливают регенерацию пульпозного ядра межпозвонкового диска при механическом повреждении у крыс.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована тем, что: доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о морфофункциональных изменениях мезенхимных стволовых клеток человека и крыс при активации эритропоэтином;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс

базовых методов исследования (световая и электронная микроскопия и иммуногистохимическое исследование), культуральных методов исследования (выделение и экспансия первичных культур клеток костного мозга человека и крыс), иммунологических методов исследования (иммунофенотипирование, апоптоз/некроз, клеточный цикл, колониеобразование, пролиферация, миграция, секреция, иммуноферментативный анализ), инструментальных методов исследования (клеточный импеданс в режиме реального времени, доплеровская флоуметрия и магнитно-резонансная томография), экспериментальных моделей (ишемия конечности и механическая дегенерация межпозвонкового диска у крыс), а также статистические методы обработки данных;

изложены результаты, которые на первичных культурах мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека и крыс убедительно показывают, что эритропоэтин способствует наделению клеток новыми морфофункциональными свойствами, позволяющими преодолевать влияние окислительного стресса, гипергликемии, дефицита ростовых факторов *in vitro*, а также повышению регенеративного потенциала сочетания мезенхимных стволовых клеток и эритропоэтина *in vivo*;

изучено влияние эритропоэтина на экспрессию поверхностных рецепторов к эритропоэтину, молекулам адгезии и интегринам, апоптоз/некроз и нахождение клеток в фазах клеточного цикла;

раскрыты структурные изменения мезенхимных стволовых клеток при активации эритропоэтином. Эритропоэтин усиливает формирование аутофагосом и увеличивает объем гранулярного ретикулума в цитоплазме мезенхимных стволовых клеток;

раскрыты вопросы, демонстрирующие возможность оценки выраженности провоспалительного и противовоспалительного иммунного ответа в ответ на лечение мезенхимными стволовыми клетками и сочетанием мезенхимных стволовых клеток с эритропоэтином, как на системном, так и на локальном уровне;

изучено влияние лечения ишемии конечности и дегенерации межпозвонкового

диска сочетанием мезенхимных стволовых клеток и эритропоэтина на регенеративные процессы в мышцах голени и пульпозном ядре межпозвонкового диска у крыс.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

представлены морфологические данные, показавшие эффективность применения мезенхимных стволовых клеток и эритропоэтина как способа усиления регенеративных процессов в ишемизированных тканях конечности и дегенерированном пульпозном ядре межпозвонкового диска в экспериментальных моделях, которые могут быть рассмотрены как доклинический этап исследования клеточного продукта;

результаты исследования влияния эритропоэтина на мезенхимные стволовые клетки костного мозга человека и крыс и оценка эффективности терапевтического потенциала сочетания мезенхимных стволовых клеток и эритропоэтина внедрены в лекционный курс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета и в экспериментальную работу лаборатории физиологии протективной системы Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»;

определены перспективы практического использования результатов исследования в здравоохранении, в частности в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей и дистрофическими изменениями в позвоночнике в рамках пилотных исследований.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты научно-исследовательской лаборатории получены на сертифицированном оборудовании лаборатории клеточной технологии и лаборатории ультраструктурных исследований Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск и Центра коллективного пользования «SPF-виварий» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск;

теория построена на известных данных об использовании стволовых/прогениторных клеток костного мозга, в том числе и мезенхимных стволовых клеток, при воспалительно-дегенеративных процессах у человека и животных, что способствует усилению регенеративных процессов, но эффективность данного клеточного продукта носит кратковременный характер, что обусловлено высокой гибелью данных клеток в очаге патологического процесса. Изменения в мезенхимных стволовых клетках костного мозга человека и крыс в ответ на активацию эритропоэтином должны способствовать увеличению резистентности клеток к действию неблагоприятных факторов микроокружения (окислительный стресс, дефицит ростовых факторов);

использованы сравнения авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение авторских результатов с немногочисленными данными, ранее полученными в независимых источниках по темам, сходным с настоящей диссертацией - изменение резистентности мезенхимных стволовых клеток к действию окислительного стресса и повышение терапевтического потенциала клеток в комбинации с эритропоэтином;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации – достаточный объём выборок, системность исследовательских процедур и применение современных способов статистической обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в организации и проведении масштабного исследования, реализации основных его положений на всех этапах: выбор экспериментальной модели, определение методологии, планирование, сбор, обобщение и анализ научного материала, статистическая обработка и

интерпретация результатов. В проведенном исследовании доля участия автора составляет 90 % и 100 % непосредственно в систематизации, анализе материала и оформлении диссертационной работы. Автором собран первичный научный материал, произведена аналитическая и статистическая обработка, обобщены и научно обоснованы полученные результаты экспериментального исследования, а также подготовлены научные публикации по теме исследования.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Лыков А. П. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 28 декабря 2023 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, решение научной проблемы – морфофункционального обоснования наделения мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека и крыс новыми свойствами, способствующими устойчивости к действию неблагоприятного микроокружения и усилению регенеративного потенциала при введении в патологический очаг, имеющей важное социально-экономическое значение для развития медицинской науки в области клеточной биологии, присудить Лыкову А. П. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.