

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.003.01

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по диссертации Поляковой М.В. на тему «Использование мезенхимных стромальных стволовых клеток для минимизации последствий действия облучения экспериментальных животных», на соискание ученой степени кандидата биологических наук

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета  
от 14 марта 2019, № 3 о присуждении Поляковой Маргарите Вячеславовне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Использование мезенхимных стромальных стволовых клеток для минимизации последствий действия облучения экспериментальных животных», по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология» принята к защите 24.12.2018, протокол №15, Диссертационным советом Д 001.003.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8) (Приказ Рособнадзора о создании Диссертационного совета № 1925-1299 от 09.09.2009г; Приказ Минобрнауки о внесении изменений в состав совета № 656/нк от 23.06.2015, № 1252/нк от 14.10.2016).

Соискатель Полякова Маргарита Вячеславовна, 1993 г рождения, в 2015 г закончила факультет биотехнологии и промышленной экологии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» по специальности «Биотехнология». В октябре 2018 года окончила аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». С июля 2015 года работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» в лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии, где и была выполнена диссертация.

### **Научные руководители:**

Карганов Михаил Юрьевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Сабурина Ирина Николаевна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией клеточной биологии и патологии развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

### **Официальные оппоненты:**

Дубовая Татьяна Клеониковна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Иванов Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией радиационной иммунологии и экспериментальной терапии радиационных поражений Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России.

Отзывы официальных оппонентов положительные. В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Дубовой Татьяны Клеониковны** и доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией радиационной иммунологии и экспериментальной терапии радиационных поражений Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России **Иванова Александра Александровича** имеются замечания, на которые Полякова М.В. дала исчерпывающие ответы.

Сформулированные оппонентами критические замечания не снижают, по их заключению, общую высокую оценку работы, данную в указанных отзывах.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) – в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой патофизиологии член-корреспондентом РАН, д.м.н., профессором П.Ф. Литвицким и утвержденном проректором по научно-исследовательской работе д.м.н., профессором М.И. Секачевой, указала, что диссертационная работа соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.(в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г.)), а ее автор Полякова Маргарита Вячеславовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – «Патологическая физиология».

Представленные результаты опубликованы в 10 печатных работах, в том числе в 7 статьях в рецензируемых журналах (из них 5 из перечня ВАК) и 3 тезисах в сборниках материалов научных конференций.



**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Вялкина М.В., Алчинова И.Б., Яковенко Е.Н., Медведева Ю.С., Сабурин И.Н., Карганов М.Ю. Долговременные эффекты стволовых клеток на облученных мышцах // Биомедицина – 2017. – № 4. – С. 18-33.

2. Алчинова И.Б., Полякова М.В., Сабурин И.Н., Карганов М.Ю. Размеры внеклеточных везикул, секретируемых разными видами стволовых клеток // Патогенез – 2017 – Т. 15, №4 – С. 38-42. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9747

3. Алчинова И.Б., Полякова М.В., Яковенко Е.Н., Медведева Ю.С., Сабурин И.Н., Карганов М.Ю. Влияние внеклеточных везикул из мультипотентных мезенхимных стромальных клеток на облученных животных. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2018. – №4. – С. 262-268.

4. Алчинова И.Б., Полякова М.В., Яковенко Е.Н., Медведева Ю.С., Сабурин И.Н., Карганов М.Ю. Введение внеклеточных везикул из клеток костного мозга способствует восстановлению физиологических параметров облученных мышечных. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т.62., №4. – С. 237-240. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.04.237-240

**На автореферат поступило 6 отзывов, все положительные. Отзывы прислали:**

1. Благодоров Михаил Львович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А.Фролова медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

2. Еникеев Дамир Ахметович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Уфа

3. Зарайская Ирина Юрьевна, кандидат биологических наук, руководитель ресурсного центра нейрокогнитивных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»»

4. Мойса Светлана Степановна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории мониторинга радиационных условий среды обитания экипажей на космических станциях Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук

5. Эмануэль Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

6. Ярыгина Елена Игоревна, доктор биологических наук, профессор кафедры радиобиологии и вирусологии имени А.Д. Белова и В.Н. Сюрин

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И.Скрябина» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в данной области экспериментальной биологии и медицины, что подтверждается наличием соответствующих публикаций, размещенных на сайте Института: [www.niiopp.ru](http://www.niiopp.ru).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**впервые в эксперименте сопоставлены** два вида терапии последствий острого облучения животных с использованием ММСК костного мозга человека и секретируемых ими внеклеточных везикул с последующей оценкой их эффективности на разных структурно-функциональных уровнях организма: молекулярно-клеточном, органном и организменном;

**показана** значимая роль именно внеклеточных везикул ММСК костного мозга в реализации терапевтического эффекта самих клеток, секретирующих эти микрочастицы;

**впервые в эксперименте** методом лазерной корреляционной спектроскопии **выявлены** достоверные различия размеров внеклеточных везикул из стволовых клеток разного тканевого происхождения (ММСК костного мозга и жировой ткани человека) в диапазоне 68-166 нм.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

выявленные диссертантом в эксперименте эффекты применения ММСК костного мозга человека и везикул, продуцируемых ими, на физиологические показатели облученных животных позволяют **существенно расширить** современные представления о механизмах реализации терапевтического действия ММСК. В работе **впервые проведена комплексная оценка** изменений в облученном организме после воздействия двух биотехнологических способов терапии и **показано**, что выраженность эффекта от введения ММСК костного мозга человека и микрочастиц, которые продуцируют эти клетки, неодинакова на разных структурно-функциональных уровнях организации. **Выявлено**, что введение ММСК костного мозга облученным мышам **снижает** выраженность тяжелого тканевого повреждения селезенки, **увеличивает** количество животных с неизменными тканями поджелудочной железы по сравнению с облученным контролем через 3 недели после облучения, а через 6 недель **приводит к нормализации** содержания лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови. Эффекты ММСК костного мозга имели **стойкий характер**; обнаружение меченых клеток в тканях облученных животных **свидетельствовало о том**, что терапевтическое воздействие может быть обусловлено их присутствием. **Показано позитивное** влияние внеклеточных везикул, секретируемых ММСК костного мозга человека, **на нормализацию содержания** В-лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов через 3 недели после облучения, а через 6 недель – содержания палочкоядерных нейтрофилов в крови облученных мышей.



Таким образом, **экспериментально доказана** роль внеклеточных везикул в реализации терапевтического действия ММСК костного мозга человека фактом получения сходных по эффективности результатов лечения облученных животных как при введении им внеклеточных везикул из ММСК костного мозга человека, так и самих ММСК.

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

в рамках диссертационной работы методом лазерной корреляционной спектроскопии **впервые показаны** различия в размерах внеклеточных везикул, продуцируемых стволовыми клетками из разных тканевых источников (жировая ткань и костный мозг), что **позволяет выдвинуть**, а в дальнейшем экспериментально проверить **гипотезу** об универсальности механизма везикулярной секреции в организме;

**обнаружено**, что ММСК костного мозга и везикулы, секретлируемые ими, при облучении целого организма действуют асинхронно и с разной эффективностью в зависимости от точки приложения, что **необходимо учитывать** при разработке новых эффективных способов борьбы с последствиями облучения организма в высоких дозах с применением указанных объектов.

Результаты, основные теоретические положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс на ветеринарно-биологическом факультете ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина» по дисциплинам «Радиобиология и рентгенология», «Актуальные проблемы радиобиологии и биофизики», «Молекулярная биология», «Моделирование биологических процессов» (бакалавры и магистры биологии) (справка от 29.08.2018). Полученные в работе данные могут быть использованы в научных лабораториях, исследующих патогенные последствия воздействия ионизирующего излучения на организм и методы их устранения, а также быть полезными в учреждениях, разрабатывающих проблемы лечения пациентов с острыми и отдаленными последствиями облучения.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

- все результаты получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов, данные интерпретированы адекватно;
- воспроизводимость результатов обеспечена большим объемом экспериментального материала, введения необходимого количества адекватных контролей;
- работа выполнена с применением адекватных и современных методик проведения исследований;
- использованы современные и адекватные методы статистической обработки полученных данных;
- выводы работы обоснованы, отражают сущность представленных результатов, полностью отвечают задачам и целям диссертационного исследования.

**Личный вклад автора** состоит в выполнении всех этапов экспериментальных работ, анализе и статистической обработке данных, подготовке и написании научных

статей и тезисов по теме диссертации, оформлении рукописи и автореферата диссертационной работы. Просвечивающую электронную микроскопию и анализ траекторий наночастиц образцов культуральных жидкостей проводили совместно с Е.Г. Евтушенко, сотрудником химического факультета ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; с Н.А. Никитиным и Е.А. Трифионовой, сотрудниками кафедры вирусологии биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Лазерную проточную цитометрию крови животных проводили совместно с н.с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» Таллеровой А.В. Гистологическое исследование тканей проводили совместно с к.в.н., ассистентом кафедры общей патологии им. В.М. Коропова ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина» Антиповым А.А.

**На заседании 14 марта 2019 года диссертационный совет принял решение:**

- диссертация М.В. Поляковой соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), так как в ней содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития новых подходов к оценке терапевтических эффектов мультипотентных мезенхимных стромальных клеток и секретируемых ими внеклеточных везикул на молекулярно-клеточном, органном и организменном уровнях системной организации животных при остром лучевом поражении; показана значимая роль изучаемых микрочастиц в реализации этих эффектов клетками;
- в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации;
- присудить Поляковой Маргарите Вячеславовне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – «Патологическая физиология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 20 доктора наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» 21, «против» - нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,  
академик РАН

Кубатиев Аслан Амирханович

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Скуратовская Лариса Николаевна

14 марта 2019 г.

