

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шилиной Марии Александровны на тему: «Физиологическая и генетическая характеристика эндометриальных мезенхимных стволовых клеток человека в культуре», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 (клеточная биология, цитология, гистология)

Диссертационная работа Шилиной М.А. является исследованием, в котором решена важная для развития клеточной биологии и регенеративной медицины задача – дана подробная характеристика эндометриальных мезенхимных стволовых клеток (эмСК) человека в культуре. Неинвазивность и безопасность методов получения этих клеток делает их привлекательным объектом для использования в регенеративной медицине. В то же время эмСК изучены значительно хуже, чем МСК жировой ткани или костного мозга. Исследования их биологических свойств и функций необходимы не только для понимания их физиологической роли, но и для оценки применимости и безопасности использования в регенеративной медицине.

В диссертационной работе Шилиной М.А. были поставлены экспериментальные задачи по изучению физиологических и генетических свойств эмСК человека при их культивировании в различных условиях и, в частности, при моделировании сублетального теплового шока *in vitro*.

Автором была проведена характеристика полученных культур эмСК по основным показателям: дифференцировка в адипогенном и остеогенном направлениях, установлен иммунофенотип (по поверхностным антигенам CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD11b, CD45, CD34, CD117, CD130, HLA-DR2). В работе подробно описан ряд характеристик эмСК, которые имеют важное значения при культивировании клеток и их исследовании *in vitro*:

- время удвоения популяции в пределах 23-25 часов;
- сохранение иммунофенотипа МСК до 20-26 пассажа;
- выраженная способность к дифференцировке в децидуальном направлении;
- предрасположенность к дифференцировке в нейральном направлении;
- расположение жировых капель в перинуклеарном пространстве при дифференцировке в адипогенном направлении.

Приведенные выше свойства, с одной стороны, позволяют предположить, что эмСК могут занять уникальную нишу в регенеративной медицине, с другой – потребовали дополнительного изучения эмСК в аспекте их безопасности для клеточной терапии. Проведенный транскриптомный анализ не выявил признаков онкогенности при культивировании как в стандартных условиях, так и в условиях пережитого теплового шока, несмотря на повышение частоты возникновения хромосомных отклонений. Таким образом, выполненная генетическая характеристика и оценка репликативного старения эмСК позволяют утверждать, что обозначенные выше особенности данного типа клеток не обусловлены генетической нестабильностью и не сопровождаются спонтанной иммортализацией при культивировании.

Отдельный интерес представляет характеристика эмСК от донора с аденомиозом. Данное заболевание является разновидностью эндометриоза – заболевания женской репродуктивной системы, практически не поддающегося медикаментозной терапии и

плохо выявляемого даже на поздних стадиях заболевания. Несмотря на значительное повышение частоты хромосомных отклонений (до 93% популяции клеток), большинство физиологических характеристик эмСК, полученных от донора с аденомиозом были сходны с таковыми у клеток от здоровых доноров. Неслучайный характер поломок материала хромосом 7 и 11 сопоставим с данными литературы, что свидетельствует об адекватности выбранных автором методов генетической характеристики эмСК. Безопасность потенциального терапевтического использования эмСК в определенной мере подкрепляется тем, что эмСК при длительном культивировании входили в фазу репликативного старения, что свидетельствовало об отсутствии признаков иммортализации или трансформации.

Использованные автором в работе экспериментальные и статистические методы являются современными и вкупе с корректной интерпретацией позволили сделать логичные и закономерные выводы, подкрепленные полученными данными. Обзор литературы, описание методов и характер изложения результатов позволяют объективно трактовать изложенные в работе положения, принципиальных замечаний по самой работе и ее оформлению нет.

Работа Шилиной М.А. содержит решение актуальной научной задачи и выполнена в соответствии с существующими в этой области стандартами. По результатам диссертации Шилиной М.А. опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК и 15 тезисов российских и международных конференций.

Диссертационная работа Шилиной М.А. «Физиологическая и генетическая характеристика эндометриальных мезенхимных стволовых клеток человека в культуре» отвечает всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к такого рода исследованиям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 (клеточная биология, цитология, гистология)

Павел Игоревич Макаревич, к.м.н.
зав. лаб. Генно-клеточной терапии
Института регенеративной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова
email: pmakarevich@mc.msu.ru

Подпись _____

академик Всеволод Арсеньевич Ткачук, д.б.н.
директор Института регенеративной медицины
декан Факультета фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова
email: tkachuk@fbm.msu.ru

Подпись _____

Адрес:

Ломоносовский пр-г, 27, корп. 10
119192, Москва
Тел/факс: +7 495 531 2777



«22» мая 2017 г.

*Подпись Макаревича П.И. и Ткачука В.А. заверено
ИП / Пересмотрено ИБ [Signature]*