

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 23 марта 2017 г. № 7

о присуждении Арутюнян Ирине Владимировне, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Ангиогенные свойства мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 19 января 2017 года протокол №1 диссертационным советом Д 001.004.01 на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418 г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3), сайт организации [www. morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru), созданном в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Арутюнян Ирина Владимировна 1983 года рождения. В 2005 году соискатель окончила Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова. Работает научным сотрудником лаборатории регенеративной медицины ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории роста и развития ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» и лаборатории регенеративной медицины ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный руководитель Фатхудинов Тимур Хайсамудинович, доцент, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией регенеративной медицины ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и

перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты: 1. Рубина Ксения Андреевна, доктор биологических наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории постгеномных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», 2. Романов Юрий Аскольдович, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-практической лаборатории стволовых клеток человека НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ», дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ ИМБП РАН) дала положительное заключение, подписанное заместителем директора по научной работе, заведующей лабораторией клеточной физиологии, доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН Буравковой Л.Б. и ведущим научным сотрудником лаборатории клеточной физиологии, кандидатом биологических наук Андреевой Е.Р., в котором указано, что диссертация Арутюнян И.В. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук.

Соискатель имеет 45 опубликованных научных работ, в том числе 16 – по теме диссертации, из них 8 работ опубликованы в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой

степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 3 статьи опубликованы в научных рецензируемых журналах, не входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 5 публикаций в материалах научных конференций. Все публикации по теме диссертации написаны в соавторстве, в 14 из них соискатель является первым автором, общий объем публикаций 116 страниц.

Наиболее значимые работы: 1. Ангиогенный потенциал мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика: исследование *in vitro*. / Арутюнян И.В., Кананыхина Е.Ю., Фатхудинов Т.Х., Ельчанинов А.В., Макаров А.В., Раимова Э.Ш., Большакова Г.Б., Сухих Г.Т. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2016. – № 1. – С. 3-12. 2. Влияние эндотелиальных клеток на ангиогенные свойства мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика при моделировании ангиогенеза в матриксе базальной мембраны. / **Арутюнян И.В.**, Фатхудинов Т.Х., Ельчанинов А.В., Макаров А.В., Кананыхина Е.Ю., Усман Н.Ю., Раимова Э.Ш., Гольдштейн Д.В., Большакова Г.Б. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2015. – № 4. – С. 270-278

3. Elimination of allogeneic multipotent stromal cells by host macrophages in different models of regeneration. / Arutyunyan I., Elchaninov A., Fatkhudinov T., Makarov A., Kananykhina E., Usman N., Sukhikh G., Bolshakova G., Glinkina V., Goldshtein D. // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2015. – V. 8. – № 5. – P. 4469-4480.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: 1. От член-корреспондента РАН, доктора биологических наук, и.о. заведующей лабораторией клеточной биологии ФГБУН Института биологии развития РАН им. Н.К. Кольцова Воротеляк Е. А. 2. от кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника Института регенеративной медицины Медицинского Научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова Ефименко. А.

Ю.,3. От доктора медицинских наук, зав. лаб. клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Повещенко О.В. Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи.

**Выбор** ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук в качестве ведущей организации обоснован тем, что в лаборатории клеточной физиологии ведущими специалистами в течение многих лет проводятся исследования функциональных свойств мультипотентных стромальных клеток. **Выбор оппонентов обоснован тем, что:** 1. Рубина Ксения Андреевна, доктор биологических наук, доцент, старший научный сотрудник НИЛ лаборатории постгеномных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» является одним из ведущих специалистов в области молекулярных механизмов ангиогенеза, 2. Романов Юрий Аскольдович, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-практической лаборатории стволовых клеток человека НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ» является одним из ведущих специалистов, исследующих цитофизиологические свойства мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика и их использование в регенеративной медицине.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая научная идея о стимулирующем влиянии мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика на ангиогенез; **предложена** оригинальная научная гипотеза о VEGF-A-независимом паракринном механизме, лежащем в основе ангиогенных свойств мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика; **доказана**

перспективность применения клеточных продуктов на основе мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика для коррекции ишемического повреждения органов и тканей.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны следующие положения:** мультипотентные стромальные клетки пупочного канатика реализуют VEGF-A-независимый путь паракринной стимуляции пролиферации, подвижности и направленной миграции эндотелиальных клеток; VEGF-A является необходимым, но недостаточным индуктором эндотелиальной дифференцировки мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика при культивировании на стандартной подложке; при культивировании в матриксе базальной мембраны мультипотентные стромальные клетки пупочного канатика, взаимодействуя с эндотелиальными клетками, способны *in vitro* приобретать CD31+ фенотип без влияния экзогенного VEGF-A; аллогенные мультипотентные стромальные клетки пупочного канатика распознаются и элиминируются иммунной системой реципиента после внутримышечной трансплантации в ишемизированную скелетную мышечную ткань; аллогенная трансплантация мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика увеличивает количество прорегенераторных M2 макрофагов в области ишемического повреждения.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов** исследования клеточных культур и скелетной мышечной ткани, включающих культивирование клеток млекопитающих, проточную цитофлуориметрию, иммуноферментный анализ, колориметрический МТТ-тест, моделирование «раны монослоя», исследование клеточной миграции с помощью transwell-системы, моделирование ангиогенеза в матриксе базальной мембраны *in vitro*, моделирование ишемии задних конечностей крыс, тест толерантности к физическим нагрузкам «рота-род», иммуноцитологическое и иммуногистохимическое окрашивание, морфометрические методы, световую, флуоресцентную и конфокальную микроскопию, колокализационный анализ, статистический анализ. **Изложены** доказательства

того, что мультипотентные стромальные клетки пупочного канатика обладают проангиогенными свойствами, **представлены** доказательства стимуляции ангиогенеза под действием мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика в ишемизированной скелетной мышечной ткани. **Раскрыты** противоречия между представлениями о «иммунопривилегированности» мультипотентных стромальных клеток и выявленной элиминацией аллогенно трансплантированных клеток иммунной системой реципиента. **Изучены** связи между трансплантацией мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика, активацией M2 макрофагов и восстановлением ишемизированной скелетной мышечной ткани. **Проведена модификация** существующей модели ангиогенеза *in vitro*, позволяющая совместить изучение временного образования тубулярных структур в матриксе базальной мембраны и формирование стабильной трехмерной капилляроподобной сети.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что: данные о наличии VEGF-независимого пути стимуляции ангиогенеза и динамике элиминации аллогенно трансплантированных клеток могут быть **использованы для разработки новых** клинических протоколов лечения ишемии нижних конечностей; на основании данных о влиянии мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика на субпопуляционный состав макрофагов в области повреждения ткани могут быть **представлены рекомендации** для использования ММСК при лечении воспалительных заболеваний. **Определены перспективы** разработки новых подходов для воздействия на процессы регенерации ишемизированной скелетной мышечной ткани.

**Оценка достоверности результатов работы выявила:** результаты получены на сертифицированном оборудовании, использованы современные приборы и специализированные программы анализа: цитофлуориметры FACS Calibur (программное обеспечение Cell Quest) и Cytomics FC 500 (программное обеспечение СХР), флуоресцентный микроскоп Leica DM 4000 B (программное обеспечение LAS AF v.3.1.0 build 8587), инвертированный микроскоп Axiovert

40 CFL (программное обеспечение AxioVs40 4.8.2.0), Time-Lapse микроскоп с автоматизированной системой сбора и обработки изображений InCuCyte Zoom, конфокальный лазерный микроскоп Carl Zeiss LSM700 (программное обеспечение ZEN), программа статистического анализа Sigma Stat 3.5.

**Теоретическое обоснование** исследования построено на известных данных о том, что мультипотентные стромальные клетки обладают высоким регенеративным потенциалом; **идея исследования базируется** на анализе данных других авторов о том, что биологические свойства мультипотентных стромальных клеток в высокой степени зависят от свойств ткани-источника. **Использовано сравнение** собственных результатов и данных, полученных ранее другими исследователями по тематике, посвященной свойствам мультипотентных стромальных клеток и их влиянию на состояние ишемизированной скелетной мышечной ткани; **установлено совпадение части полученных результатов** с данными, представленными в независимых источниках по изучаемой тематике, в частности о том, что мультипотентные стромальные клетки пупочного канатика не способны секретировать основной проангиогенный фактор VEGF-A, но способны дифференцироваться в эндотелиоцитоподобные клетки *in vitro*. **Использованы** репрезентативные опытные и контрольные группы животных, а также современные методики сбора и анализа полученных результатов. **Личный вклад соискателя состоит в:** анализе литературы и определении научной проблемы, планировании исследования, проведении экспериментальной работы, обработке и анализе результатов, статистическом анализе данных, интерпретации результатов и подготовке публикаций по выполненной работе.

Недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в работе отсутствуют.

На заседании 23 марта 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Арутюнян И.В. ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17

человек, из них 7 докторов наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 16, против – 1, недействительных бюллетеней – нет .

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01

Член-корр. РАН



Л.В. Кактурский

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01

Д.М.Н.



Л.П. Михайлова

« 24 » марта 2017 г.