

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Салиховой Дианы Ирековны
«Нейропротективные свойства нейрональных и глиальных клеток-
предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых
клеток человека» на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Актуальность исследования

Клеточная терапия признана одним из перспективных подходов к лечению целого ряда поражений центральной нервной системы, включая нейродегенеративные заболевания и последствия ишемического инсульта. Согласно современным представлениям, в большинстве случаев эффекты лечения не связаны со способностью вводимых клеток дифференцироваться и замещать поврежденные и погибшие клетки реципиента, а проявляются благодаря паракринному влиянию секретируемых ими биологически активных молекул на процессы физиологической и репаративной регенерации. В этой связи диссертационная работа Салиховой Д.И. крайне актуальна и направлена на изучение влияния на репаративные процессы нервной ткани факторов, секретируемых нейрональными и глиальными клетками-предшественниками, полученными из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК).

Для изучения паракринных механизмов действия нейрональных и глиальных клеток-предшественников автором были выбраны адекватные модели химической гипоксии и глутаматной эксайтотоксичности *in vitro* и окклюзии средней мозговой артерии *in vivo*, которые полностью воспроизводят процессы, происходящие при ишемическом инсульте. В работе использован широкий набор современных методов, позволивших подробно изучить состав клеточных секретомов и выявить различия в механизмах действия секретируемых факторов нейрональными и глиальными клетками-предшественниками. Учитывая отсутствие подобных данных в литературе, работа представляется не только актуальной, но и перспективной.

Научная новизна работы

Впервые исследован качественный и количественный состав факторов, секретируемых нейрональными и глиальными клетками-предшественниками. Протеомное исследование выявило наличие многочисленных белков с различными биологическими функциями, которые направлены на регенерацию нейритов, образование новых

кровеносных сосудов, регуляцию воспалительного ответа и апоптоза. Методом иммуноферментного анализа оценено количество нейротрофинов (BDNF, GDNF, CNTF и NGF), которое оказалось максимальным в кондиционированной среде глиальных клеток-предшественников по сравнению с нейрональными клетками-предшественниками.

Автором впервые установлено, что секретом глиальных клеток-предшественников обладает наиболее выраженным протективным и нейротрофическим действием, способствуя увеличению выживаемости и росту нейритов клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y и первичной культуры мозжечковых нейронов. Показано, что глиальный секретом, в отличие от нейронального, обладает терапевтическим действием, снижая выраженность неврологического дефицита. При этом наблюдается противовоспалительное действие глиального секрета, связанное с уменьшением количества фагоцитирующих клеток микроглии/макрофагов и снижением экспрессии гена *Tnfa* в области ишемического повреждения. Помимо вышесказанного автор отмечает, что достоинством обоих секретомов является их ангиогенное действие, направленное на увеличение количества новообразованных сосудов и их объемной плотности. Исходя из этого, автор делает обоснованный вывод о протективном, противовоспалительном и прорегенеративном действии глиального секрета.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в автореферате данные о составе секретируемых веществ нейрональными и глиальными клетками-предшественниками и их роли в регенерации нервной ткани представляют не только фундаментальное значение, но и имеют практическую значимость для регенеративной медицины. Данные о нейропротективных свойствах глиального секрета могут быть использованы при разработке новых подходов к лечению нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга.

Автореферат имеет традиционную структуру и полностью отражает полученные результаты исследования. Выводы сформулированы корректно и соответствуют целям и задачам исследования. По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 5 – статьи в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Материалы диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях.

Принципиальных замечаний по работе нет. В ходе работы над авторефератом без ответа остался лишь один вопрос: как и в каком количестве изучаемая субстанция вводилась экспериментальным животным? Впрочем, этот вопрос был полностью снят после прочтения полного текста диссертационной работы.

Таким образом, диссертационная работа Салиховой Д.И. «Нейропротективные свойства нейрональных и глиальных клеток-предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача: определена роль секретируемых факторов нейрональными и глиальными клетками-предшественниками, полученными из ИПСК, на регенеративные процессы нервной ткани. Результаты диссертационной работы имеют большое значение для клеточной биологии, цитологии, гистологии и неврологии.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Салиховой Дианы Ирековны соответствует требованиям п. 9-14 Постановление Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, 01.10.2018 г. №1168, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

05 ноября 2020 г.

Ведущий научный сотрудник лаборатории ангиогенеза
НИИ Экспериментальной кардиологии
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,
д.б.н., профессор



Романов Ю.А.



Подпись Романова Ю.А. заверяю:

Ученый секретарь

НИИ ЭК ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ,

д.м.н.



Плекханова О.С.

Данные об авторе:

Романов Юрий Аскольдович – доктор биологических наук (03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология), профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории ангиогенеза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а). E-mail: romanov@cryocenter.ru, тел.: 8-903-109-86-32.