

## **ОТЗЫВ официального оппонента**

**о диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата биологических наук Джауари Сталика Станиславовича  
на тему: «Изучение нейропротекторных свойств секретома мезенхимных  
стромальных клеток на модели интрацеребральной посттравматической  
гематомы (геморрагического инсульта)»  
по специальностям 1.5.5 – «Физиология человека и животных» и  
3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология».**

### **Актуальность избранной темы**

Диссертационная работа Джауари Сталика Станиславовича представляет собой научное исследование, посвященное важной и актуальной теме, обладающее несомненной теоретической и практической значимостью.

Актуальность темы очевидна. На сегодняшний день одной из нерешенных медицинских проблем является геморрагический инсульт, который приводит к высокой инвалидизации и смертности пациентов. Необходимо отметить, что ишемическая форма инсульта более распространена, и для нее существуют доказанные эффективные терапевтические подходы. Геморрагическая форма инсульта (ассоциированная с внутримозговым кровоизлиянием) является менее распространенной, но клинически более тяжелой формой. Для этой патологии не существует эффективной специфической терапии, способной снизить клинические проявления. Данный факт указывает на необходимость изучения повреждения нервной ткани при геморрагическом инсульте и поиска новых терапевтических подходов, воздействующих на различные звенья его патогенеза.

### **Основные научные результаты, их новизна**

В большом количестве исследований продемонстрировано, что мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) являются

важнейшим инструментом для стимулирования регенерации поврежденной ткани. Прорегенераторные эффекты МСК реализуются в основном за счет паракринного действия секретируемых компонентов. Этот физиологический потенциал МСК был использован для разработки клеточной терапии ряда заболеваний, в том числе был продемонстрирован существенный регенераторный эффект в отношении неврологических патологий как в периферической части нервной системы, так и в ЦНС. Однако остается малоизученным, какие именно компоненты играют ключевую роль в этом процессе и каковы механизмы их воздействия на клетки в условиях нейровоспалительных процессов. Поэтому научная новизна работы заключается в том, что в ней проведено детальное изучение нейропротекторной активности секрета МСК в экспериментальной модели геморрагического инсульта у крыс, а также исследованы отдельные механизмы, опосредующие данную активность. Кроме того, в диссертационном исследовании продемонстрирована видоспецифичность действия секрета МСК и изучены основные параметры введения секрета МСК (способ введения, время введения от индукции патологии, а также определение оптимального показателя концентрирования секрета МСК). Новизна полученных результатов подтверждается патентом на изобретение РФ.

### **Научно-практическая значимость работы**

Диссертантом предложены параметры стандартизации секрета МСК. Получены убедительные данные о нейропротекторной активности секрета МСК на модели интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагического инсульта), а также предложены и проверены механизмы, объясняющие данный эффект. Проведено исследование нейропротекторных свойств секрета МСК при различных путях введения, дозах и времени введения от индукции патологии. Кроме того, продемонстрирована зависимость нейропротекторной активности от видоспецифичности

секретом. Представленные данные предполагают в последствии разработку так называемого off-the-shelf препарата.

### **Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертации**

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы являются обоснованными и полностью вытекают из полученных в ходе работы результатов. Высокую степень актуальности и новизны полученных данных подчеркивает их неоднократное представление на конференциях. Также следует отметить, что материалы работы опубликованы в рецензируемых международных журналах с высоким импакт-фактором и отечественных изданиях, рекомендованных для защиты МГУ.

### **Структура диссертации**

Экспериментальный материал работы представлен подробно и проиллюстрирован 29 рисунками. Во «Введении» описана и обоснована актуальность, научная новизна и практическое значение, цель и задачи работы. В «Обзоре литературы» С.С. Джауари освещает современное состояние исследований в области изучения патогенеза геморрагического инсульта, а также приводит исследования клеточной терапии с использованием МСК при геморрагическом инсульте.

В разделе «Материалы и методы» дано исчерпывающее описание методических подходов, используемых в работе со всей необходимой экспериментальной информацией. В разделе «Результаты» последовательно и детально описываются полученные экспериментальные данные. Продемонстрирован выраженный нейропротекторный эффект секретом МСК, проявляющийся в улучшении показателей выживаемости и неврологического статуса, а также уменьшении размеров очага повреждения при моделировании геморрагического инсульта у крыс. Были предложены и проверены экспериментально некоторые механизмы, способные опосредовать нейропротекцию в рамках исследуемой модели. А также исследована

нейропротекция секретома МСК при различных путях и режимах введения экспериментальным животным. «Обсуждение результатов» и «Выводы» работы отражают основные итоги проведенного исследования.

При общей высокой оценке работы С.С. Джауари при чтении диссертации возникли следующие замечания и вопросы:

1. Вопрос по задаче 1. Чем разработанная в настоящей работе технология получения и стандартизации образцов секретома отличается от предложенной ранее в Вашей лаборатории?
2. Можно ли предположить, каковы были бы эффекты аутологичного секретома МСК в случае его использования?
3. В литобзоре на рис. 2 показаны основные механизмы нейровоспаления (активация микроглии/макрофагов). Поляризация М1 рассматривается как обуславливающая повреждающие эффекты, а М2 – восстанавливающие. С моей точки зрения, это довольно упрощенное представление о роли фенотипической модуляции макрофагов в воспалительном процессе. Для каждой фазы воспалительного процесса необходим свой фенотип МФ для обеспечения продуктивного протекания процесса.
4. Вопрос по табл. 2 в Литобзоре. Судя по этой сводной таблице, в/в введение коллагеназы является наиболее часто используемой моделью для ГИ. С чем связан выбор именно коллагеназы?
5. Что такое объединенные культуры МСК? Для чего это сделано?
6. Работу украсили бы фото, иллюстрирующие гистологию очагов поражения.

Указанные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют значимости диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы. Данные грамотно статистически обработаны, их достоверность не вызывает сомнений.

## Заключение

Диссертация Джауари Сталика Станиславовича отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5 .5 – «Физиология человека и животных», а именно следующим ее направлениям:

- Закономерности функционирования основных систем организма (нервной, внутренней секреции, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, репродуктивной и др.) при различных состояниях организма;
- Системная организация физиологических функций на уровне клеток, тканей, органов и целого организма;

и специальности 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология», а именно следующим ее направлениям:

- Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*;
- Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток;
- Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств.

Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5, и оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского

государственного университета имени М.В. Ломоносова. Таким образом, соискатель Джауари Сталик Станиславович вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.5 – «Физиология человека и животных» и 3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология».

Дата 24 апреля 2024 г.

Андреева Елена Ромуальдовна

доктор биологических наук, доцент, ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем» РАН, ведущий научный сотрудник

\_\_\_\_\_