

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук Кулебякиной Марии Александровны  
на тему: «Механизмы влияния белков, секретлируемых мезенхимными  
стволовыми клетками, на дифференцировку фибробластов в  
миофибробласты»  
по специальности 1.5.4. Биохимия**

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) регулируют процессы заживления тканей после повреждения, секретлируя большое количество биологически активных веществ, значительная часть которых представлена молекулами белковой природы. Изучение механизмов влияния веществ, секретлируемых МСК, на процессы заживления тканей, представляет собой важную задачу с точки зрения фундаментальной и прикладной науки. Важнейшим клеточным процессом, обеспечивающим заживление практически всех тканей, является дифференцировка тканевых фибробластов в миофибробласты. При нарушениях регуляции этого процесса могут возникать различные патологические состояния. Так, избыточная дифференцировка фибробластов в миофибробласты способна приводить к развитию фиброза, а недостаточная – к появлению хронических язв.

В своей диссертационной работе Кулебякина М.А. исследовала влияние растворимых белков, секретлируемых МСК, на дифференцировку фибробластов в миофибробласты *in vitro*, и установила механизмы этого влияния. Мария Александровна показала, что фракция растворимых белков, секретлируемых МСК, эффективно подавляет дифференцировку фибробластов в миофибробласты, но при этом тотальная фракция белков секрета МСК не обладает таким выраженным действием на дифференцировку фибробластов в миофибробласты. Методом протеомного анализа Кулебякина М.А. произвела поиск белков, потенциально

ответственных за наблюдаемые эффекты фракций секрета МСК. На основании результатов протеомного анализа Кулебякина М.А. предположила несколько гипотез относительно возможных механизмов регуляции дифференцировки фибробластов в миофибробласты белками секрета МСК. Данные гипотезы Кулебякина М.А. проверила экспериментально и показала, что фракция растворимых белков, секретируемых МСК, подавляет канонический сигнальный путь Wnt в фибробластах. Более того, Мария Александровна продемонстрировала, что наблюдаемые эффекты фракции растворимых белков секрета МСК на канонический сигнальный путь Wnt в фибробластах, а также на подавление миофибробластной дифференцировки этих клеток во многом опосредованы белком DKK3 в составе данной фракции. Также, по полученным Марией Александровной данным, тотальная фракция секрета МСК, но не фракция растворимых белков секрета МСК, обогащена белками, способными активировать транскрипционный фактор NF-κB, и активирует NF-κB в фибробластах. По всей видимости, обогащение белками, активирующими NF-κB, препятствует подавлению этой тотальной фракцией секрета МСК проявлению антифибротического действия (выражающегося в подавлении миофибробластной дифференцировки *in vitro*).

В своем исследовании Кулебякина М.А. применяла актуальные методические подходы. Набор использованных Марией Александровной методов широк и включает в себя биохимические, молекулярно-биологические, иммунохимические методы, а также биоинформатические подходы. Выводы работы полностью согласуются с полученными данными.

Замечаний к автореферату нет.

Работа Кулебякиной М.А. соответствует требованиям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а ее автор заслуживает присуждения

ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – «Биохимия».

Заведующий лабораторией молекулярных механизмов старения  
Научно-исследовательского института физико-химической биологии  
имени А.Н.Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент  
кандидат биологических наук, специальность 03.00.04 – Биохимия,  
доцент

Высоких Михаил Юрьевич

10.03.2025 г.

Адрес организации: 119992, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр 40

Телефон: +74959395511

E-mail:

Подпись к.б.н. Высоких М.Ю. заверяю: \_\_\_\_\_

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.