

Заключение диссертационного совета МГУ.015.1

по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от 21 марта 2025 г. № 52

О присуждении Кулебякиной Марии Александровне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Механизмы влияния белков, секретируемых мезенхимными стволовыми клетками, на дифференцировку фибробластов в миофибробласты» по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) принята к защите диссертационным советом 12 февраля 2025 года, протокол № 50.

Соискатель Кулебякина Мария Александровна, 1993 года рождения. В 2018 году соискатель окончила аспирантуру факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В.Ломоносова.

Соискатель работает в должности младшего научного сотрудника в научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В.Ломоносова.

Научные руководители:

доктор медицинских наук Ефименко Анастасия Юрьевна, доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В.Ломоносова, заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей центра регенеративной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В.Ломоносова;

доктор биологических наук, профессор, академик РАН Ткачук Всеволод Арсеньевич, декан факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В.Ломоносова, директор

центра регенеративной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В.Ломоносова, заведующий кафедрой биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В.Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Ярыгин Константин Никитич, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клеточной биологии Научно-исследовательского института биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича;

Гривенников Игорь Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной нейрогенетики и врожденного иммунитета Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»;

Левицкий Дмитрий Иванович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией структурной биохимии белка Института биохимии им. А.Н.Баха Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их компетентностью в области биохимии, а также наличием публикаций по тематике диссертации.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ, из них 5 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности.

1. **Kulebyakina M.**, Basalova N., Butuzova D., Arbatsky M., Chechekhin V., Kalinina N., Tyurin-Kuzmin P., Kulebyakin K., Klychnikov O., Efimenko A. Balance between pro- and antifibrotic proteins in mesenchymal stromal cell secretome fractions revealed by proteome and cell subpopulation analysis // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – V. 25, No1. – P. 290.

Импакт-фактор (IF) WoS (JIF) = 4.9 (1,71/1,36)¹.

2. Eremichev R., **Kulebyakina M.**, Alexandrushkina N., Nimiritsky P., Basalova N., Grigoryeva O., Egiazaryan M., Dyikanov D., Tkachuk V., Makarevich P. Scar-free healing of endometrium: Tissue-specific program of stromal cells and its induction by soluble factors produced after damage // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021. – V. 9. – P.616893. IF WoS (JIF) = 4.6 (1.92/0.26).

3. Grigorieva O., Basalova N., Dyachkova U., Novoseletskaya E., Vigovskii M., Arbatskiy M., **Kulebyakina M.**, Efimenko A. Modeling the profibrotic microenvironment in vitro: Model validation // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2024. – V. 733. – P. 150574. IF WoS (JIF) = 2.5 (1/0,1).

4. Grigorieva O., Vigovskiy M., Dyachkova U., Basalova N., Aleksandrushkina N., **Kulebyakina M.**, Zaitsev I., Popov V., Efimenko A. Mechanisms of endothelial-to-mesenchymal transition induction by extracellular matrix components in pulmonary fibrosis // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. V. 171, No4. P. 523–531. IF WoS (JIF) = 0.9 (0,97/0,12).

5. Grigorieva O., Basalova N., Vigovskiy M., Arbatskiy M., Dyachkova U., **Kulebyakina M.**, Kulebyakin K., Tyurin-Kuzmin P., Kalinina N., and Efimenko A. Novel potential markers of myofibroblast differentiation revealed by single-cell RNA sequencing analysis of mesenchymal stromal cells in profibrotic and adipogenic conditions // *Biomedicines*. – 2023. – V. 11, No 3. – P. 840. IF WoS (JIF) = 3.9 (1,77/0,29).

На диссертацию и автореферат поступило 2 дополнительных отзыва, оба положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований были получены новые данные о механизмах влияния

¹ В скобках приведен объем публикации в условных печатных листах и вклад автора в условных печатных листах

растворимых белков, секретируемых мезенхимными стволовыми клетками, на дифференцировку фибробластов в миофибробласты. В работе впервые был проведён сравнительный протеомный анализ фракций секрета мезенхимных стволовых клеток (МСК), различающихся по способности препятствовать дифференцировке фибробластов в миофибробласты *in vitro*, и установлены белки, потенциально вносящие вклад в различие биологических эффектов данных фракций. Обнаружено, что фракция растворимых белковых факторов секрета МСК обогащена регуляторами сигнальных путей Wnt, TGF- β и Notch и что данная фракция подавляет канонический сигнальный путь Wnt в фибробластах. Впервые установлено, что белок DKK3 в составе фракции растворимых белковых факторов, секретируемых МСК, необходим для ингибирования данной фракцией канонического сигнального пути Wnt в фибробластах и подавления их дифференцировки в миофибробласты. Впервые установлено, что тотальная фракция секрета МСК активирует сигнальный путь NF- κ B в фибробластах.

В ходе выполнения работы был описан механизм антифибротического действия фракции растворимых белковых факторов секрета МСК, связанный с паракринной регуляцией дифференцировки фибробластов в миофибробласты. Полученные в данной работе результаты также указывают на необходимость контроля в составе секрета МСК компонентов, активирующих в клетках-мишенях провоспалительные сигнальные пути, что особенно важно при разработке терапевтических подходов с использованием секрета этих клеток. Результаты исследования могут быть использованы для разработки новых подходов к лечению заболеваний, ключевым звеном патогенеза которых является дифференцировка фибробластов в миофибробласты, таких как фибротические заболевания, а также некоторых заболеваний, связанных с образованием хронических язв.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе

автора в науку:

1. Фракция секрета МСК человека, обогащенная растворимыми белками, препятствует дифференцировке фибробластов кожи человека в миофибробласты *in vitro* сильнее, чем тотальная фракция секрета.
2. Тотальная фракция секрета МСК обогащена белками, способными активировать транскрипционный фактор NF-κB, и при добавлении к фибробластам в модели миофибробластной дифференцировки *in vitro* активирует NF-κB-зависимый сигнальный путь.
3. Фракция растворимых белков секрета МСК обогащена белками, способными регулировать дифференцировку фибробластов в миофибробласты посредством влияния на канонический сигнальный путь Wnt. Эта фракция снижает базальный уровень активации канонического сигнального пути Wnt в фибробластах кожи человека в модели миофибробластной дифференцировки *in vitro*.
4. Белок DKK3 в составе фракции растворимых белков секрета МСК вносит значимый вклад в подавление дифференцировки фибробластов в миофибробласты *in vitro*.

На заседании 21 марта 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Кулебякиной М.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.4. Биохимия, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председательствующий – заместитель

председателя диссертационного совета

Н.Б.Гусев

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д.Б.Киселевский

21.03.2025 г.