

Заключение диссертационного совета 21.2.068.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 05 апреля 2024 г. №2

О присуждении Юровой Кристине Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертационная работа «Кооперация стромальных стволовых и иммунных клеток на «in vitro» модели регенерации костной ткани» по специальности 1.5.22. «Клеточная биология» принята к защите 27.12.2023 г. (протокол № 12) диссертационным советом 21.2.068.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, в соответствии с приказом о создании диссертационного совета № 105/нк от 11.04.2012 г. Министерства образования и науки Российской Федерации.

Соискатель Юрова Кристина Алексеевна, 28 сентября 1989 года рождения, в 2012 году окончила медико-биологический факультет Сибирского государственного медицинского университета по специальности «медицинская биофизика» с квалификацией «врач-биофизик». В 2015 г. окончила обучение в очной аспирантуре на кафедре физиологии человека и животных факультета биоэкологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила

Канта» (в настоящее время – ОНК «Институт медицины и наук о жизни» Высшая школа живых систем БФУ им. И. Канта). В 2015 году защитила диссертацию «Роль цитокинов, имеющих общую γ -цепь рецепторов (IL-2, IL-7, IL-15) в регуляции механизмов молекулярно-генетического контроля дифференцировки Т-клеток» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работает старшим научным сотрудником в Центре иммунологии и клеточных биотехнологий ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Диссертация выполнена в Центре иммунологии и клеточных биотехнологий ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

Научный консультант – доктор медицинских наук, Литвинова Лариса Сергеевна, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, профессор кафедры фундаментальной медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

Официальные оппоненты:

- **Повещенко Ольга Владимировна** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клеточных технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск);

- **Чурина Елена Георгиевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры природных соединений, фармацевтической и медицинской химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации (г. Томск);
- **Кайгородова Евгения Викторовна** – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (г. Томск)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ) (г. Новосибирск) в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, Шевелой Екатериной Яковлевной, ведущим научным сотрудником лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», указала, что диссертация Юровой К.А. является научно-квалификационной работой, в которой на основе выполненных автором исследований и полученных результатов сформулированы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение крупной научной проблемы, раскрывающей новейшие механизмы кооперативных взаимодействий разных типов клеток в модели регенерации костной ткани, что имеет важное значение для клеточной биологии, регенеративной биомедицины, биоинженерии, и, в целом, для современной медицины. Диссертационная работа отвечает требованиям ВАК РФ в соответствии с п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к докторским

диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Соискатель имеет 45 научных работ, в том числе по теме диссертации 45, из них 19 статей в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных ВАК РФ, а также 26 статей и тезисов в материалах конференций и симпозиумов, в которых полностью отражены результаты исследования

Вклад автора составляет не менее 90%. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., **Юрова К.А.**, Малащенко В.В., Мелащенко Е.С., Тодосенко Н.М., Хлусова М.Ю., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Шуныкин Е.О., Хлусов И.А. Изменение поведения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток при контакте с синтетическими фосфатами кальция *in vitro* // **Цитология**. – 2017. – Т. 59, №12. – С. 858–866. (Перечень ВАК РФ; ИР РИНЦ – 0,721).
2. Khlusov I.A., Litvinova L.S., Khlusova M.Y., **Yurova K.A.** Concept of Hematopoietic and Stromal Niches for Cell-Based Diagnostics and Regenerative Medicine // **Current pharmaceutical design**. – 2018. – V. 24, №2 6 – P. 3034-3054. (Q2; WoS, Scopus, SJR – 0,580).
3. Khlusov I.A., Dekhtyar Y., Sharkeev Y.P., Pichugin V.F., Khlusova M.Y., Polyaka N., Tyulkin F., Vendinya V., Legostaeva E.V., Litvinova L.S., Shupletsova V.V., Khaziakhmatova O.G., **Yurova K.A.**, Prosolov K.A. Nanoscale Electrical Potential and Roughness of a Calcium Phosphate Surface Promotes the Osteogenic Phenotype of Stromal Cells // **Materials** (Basel). – 2018. – V. 11, № 6. – E978. (Q2; WoS, Scopus, SJR – 0,563).
4. Иванюк Е.Э., Надеждин С.В., Покровская Л.А., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., **Юрова К.А.**, Малащенко В.В., Литвинова Л.С., Хлусов И.А. Субпопуляции макрофагов и мезенхимные стволовые клетки в регуляции ремоделирования костной ткани // **Цитология**. – 2018. – Т. 60, № 4. – С. 252–261. (Перечень ВАК РФ; ИР РИНЦ – 0,721).
5. **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Тодосенко Н.М., Литвинова Л.С. Эффекты γ С-цитокинов (IL-2, IL-7 и IL-15) на созревание и дифференцировку CD45RO⁺CD4⁺/CD8⁺Т-лимфоцитов *in vitro* // **Медицинская иммунология**. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 45-52. (Перечень ВАК РФ; ИР РИНЦ – 0,556).
6. Хлусов И.А., Литвинова Л.С., **Юрова К.А.**, Малащенко Е.С., Хазиахматова О.Г.,

- Шуплецова В.В., Хлусова М.Ю. Моделирование микроокружения мезенхимных стволовых клеток как перспективный подход к тканевой инженерии и регенеративной медицине (краткий обзор) // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 217–229. (Перечень ВАК РФ; IF РИНЦ – 0,19).
7. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., **Юрова К.А.**, Мелашченко Е.С., Хазиахматова О.Г., Шаркеев Ю.П., Хлусов И.А. Новый подход к культивированию иммунокомпетентных клеток // **Биологические мембраны**. – 2018. – Т. 35, № 2. – С. 159–166. (Перечень ВАК РФ; IF РИНЦ – 0,19).
8. **Yurova K.A.**, Khaziakhmatova O.G., Melashchenko E.S., Malashchenko V.V., Shunkin E.O., Shupletsova V.V., Ivanov P.A., Khlusov I.A., Litvinova L.S. Cellular and molecular basis of osteoblastic and vascular niches in the processes of hematopoiesis and bone remodeling (A short review of modern views) // **Current Pharmaceutical Design**. – 2019. – V. 25, № 6. – P. 663–669. (Q2 WoS, Scopus, SJR – 0,580).
9. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Тодосенко Н.М., Мелашченко В.В., Шунькин Е.О., Мелашченко Е.С., Хлусова М.Ю., Комарова Е.Г., Чебодаева В.В., Шаркеев Ю.П., Иванов П.А., Хлусов И.А. Секретция сигнальных молекул кроветворных ниш в условиях остеогенной дифференцировки мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, индуцированной рельефным кальций-фосфатным покрытием // **Биомедицинская химия**. – 2019. – Т. 65, № 4. – С. 339–346. (Перечень ВАК РФ; IF РИНЦ – 0,19).
10. Khlusov I.A., Litvinova L.S., Shupletsova V.V., Khaziakhmatova O.G., Malashchenko V.V., **Yurova K.A.**, Shunkin E.O., Krivosheev V.V., Porokhova E.D., Sizikova A.E., Safiullina L.A., Legostaeva E.V., Komarova E.G., Sharkeev Y.P. Costimulatory Effect of Rough Calcium Phosphate Coating and Blood Mononuclear Cells on Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells In Vitro as a Model of In Vivo Tissue Repair // **Materials** (Basel). – 2020. – V. 13, № 19. – P. 4398. (Q2 WoS, Scopus, SJR – 0,563).
11. Litvinova L., **Yurova K.**, Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Malashchenko V., Shunkin E., Melashchenko E., Todosenko N., Khlusova M., Sharkeev Y., Komarova E., Sedelnikova M., Khlusov I. Gene Expression Regulation and Secretory Activity of Mesenchymal Stem Cells upon In Vitro Contact with Microarc Calcium Phosphate Coating // **International journal of molecular sciences**. – 2020. – V. 21, № 20. – P. 7682. (Q1 WoS, Scopus, SJR – 1,154).
12. **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Мелашченко В.В., Поркин И.К., Иванов П.А., Хлусов И.А., Шунькин Е.О., Тодосенко Н.М., Мелашченко Е.С., Литвинова Л.С. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. Краткий обзор //

Цитология. – 2020. – Т. 62, № 5. – С. 305–315. (Перечень ВАК РФ; IF РИНЦ – 0,721).

13. **Юрова К.А.**, Мелащенко Е.С., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Мелащенко О.Б., Шунькин Е.О., Норкин И.К., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Мезенхимные стволовые клетки: краткий обзор классических представлений и новых факторов остеогенной дифференцировки // **Медицинская иммунология.** – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 207–222. (Перечень ВАК РФ; IF РИНЦ – 0,556).

14. **Yurova K.A.**, Melashchenko E.S., Khaziakhmatova O.G., Malashchenko V.V., Melashchenko O.B., Shunkin E.O., Norkin I.K., Ivanov P.A., Khlusov I.A., Litvinova L.S. Osteogenic differentiation factors of multipotent mesenchymal stromal cells in the current understanding // **Current Pharmaceutical Design.** – 2021. – V. 27, № 35. – P. 3741–3751. (Q2 WoS, Scopus, SJR – 0,580).

15. Иванов П.А., **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Шушлепова В.В., Малащенко В.В., Шунькин Е.О., Норкин И.К., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Роль мезенхимных стромальных/стволовых клеток в регуляции кроветворения в 3D-культуре in vitro // **Российский иммунологический журнал.** – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 153–160. (Перечень ВАК РФ; IF РИНЦ – 0,225).

16. Литвинова Л.С., **Юрова К.А.**, Шушлепова В.В., Газатова Н.Д., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Шунькин Е.О., Тодосенко Н.М., Мелащенко Е.С., Хлусова М.Ю., Хлусов И.А. Значение выбора питательной среды для результатов длительного in vitro культивирования лейкозных Т-лимфобластов // **Медицинская иммунология.** – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 593–604. (Перечень ВАК РФ; IF РИНЦ – 0,556).

17. **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Шунькин Е.О., Мелащенко Е.С., Норкин И.К., Иванов П.А., Кривошеев В.В., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Роль компонентов искусственных матриц, применяемых для регенеративной медицины, в борьбе с перипротезной инфекцией // **Гены и Клетки.** – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 10–22. (Перечень ВАК РФ; IF РИНЦ – 0,914).

18. Khlusov I.A., Litvinova L.S., **Yurova K.A.**, Khlusova M.Y. Precise tissue bioengineering and niches of mesenchymal stem cells: Their size and hierarchy matter // **Biocell.** – 2022. – V. 46, № 6. – P. 1365–1373. (WoS, Scopus, SJR – 0,231).

19. **Юрова К.А.**, Норкин И.К., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Мелащенко О.Б., Иванов П.А., Лигатюк Д.Д., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Взаимовлияние МСК и мононуклеарных клеток крови при сокультивировании in vitro в присутствии трехмерного искусственного матрикса, имитирующего регенерирующую костную ткань // **Российский**

иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 443–448. (Перечень ВАК РФ; ИР РИНЦ – 0,225).

В диссертации не выявлено недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертационного исследования.

На автореферат поступили отзывы:

1. от доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Симбирцева А.С., научного руководителя ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России;
2. Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Зурочки А.В., ведущего научного сотрудника Лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук;
3. доктора биологических наук Хайдукова С.В., старшего научного сотрудника Лаборатории углеводов ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук;
4. доктора медицинских наук, профессора Калининой Н.М., главного научного сотрудника НИО лабораторной диагностики НИЦ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России;
5. доктора медицинских наук Абакушиной Е.В., заместителя генерального директора, руководителя отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии ООО «Текон Медицинские приборы»;
6. доктора медицинских наук, доцента Логиновой Н.П., заведующего кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Академика Е.А. Вагнера».

Все отзывы положительные и не содержат вопросов и принципиальных замечаний.

Выбор ведущей организации и официальных оппонентов обоснован их высоким квалификационным уровнем, опытом проведения научно-исследовательских работ, а также наличием научных трудов в рецензируемых изданиях по соответствующему диссертационному исследованию направлению клеточная биология.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *впервые* получены существенные результаты, согласно которым трехмерный матрикс с кальций-фосфатным покрытием является физиологическим раздражителем для стромальных стволовых и иммунокомпетентных клеток, инициируя увеличение продукции цитокинов, хемокинов и других биологически активных медиаторов, способствуя изменению уровня экспрессии генов созревания и дифференцировки, ассоциированных с изменением фенотипического профиля стромальных стволовых и иммунокомпетентных клеток;
- *впервые* убедительно продемонстрировано, что сокультивирование стромальных стволовых и иммунокомпетентных клеток в присутствии трехмерного матрикса с кальций-фосфатным покрытием по истечении 14 суток культивирования способствует снижению активационного и пролиферативного потенциала Т-лимфоцитов с одновременным увеличением количества иммунокомпетентных клеток, несущих маркеры созревания, дифференцировки ($CD45R0^+$) и апоптоза ($CD95^+$) и формировании Т-лимфоцитов иммунной памяти из популяции наивных $CD3^+CD45RA^+$ клеток.
- *впервые* получены данные, свидетельствующие, что в смешанной модели культивирования в присутствии трехмерного матрикса с кальций-фосфатным покрытием, отмечается увеличение медиаторов с провоспалительным ($IFN\gamma$, $TNF\alpha$ и IL-6) и противовоспалительным (IL-4, IL-10 и IL-13) действием и хемокина RANTES по истечении 14-дневного

культивирования. Приоритетными являются данные об эффективной остеогенной дифференцировке стромальных стволовых клеток в условиях смешанной трехмерной модели культивирования за счет изменения количества $[CD73, CD90]^+$ клеток, негативно ассоциированных с увеличением экспрессии генов остеодифференцировки - *ALPL* и *SMURF*. Научную ценность представляют данные о секреции остеокальцина в смешанной модели культивирования, а также об увеличении площади очагов минерализации и количества клеток с морфологией кроветворных в смешанных культурах в присутствии трехмерных матриц с кальций-фосфатным покрытием.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- получены фундаментальные данные, касающиеся физиологической регенерации тканей, а именно формирования микроокружения костномозговых лакун посредством ауто- и паракринных гуморальных механизмов взаимодействия стромальных стволовых и иммунокомпетентных клеток, что инициирует формирование минерализованного межклеточного матрикса как тканевого элемента гемопоэз-индуцирующего микроокружения, создающего прототип системы «кость/костный мозг»;
- полученные результаты позволят расширить имеющиеся фундаментальные основы физиологических механизмов остеорегенерации и остеointegrации, что позволит задать вектор для инновационных разработок в области биоинженерии и регенеративной медицины;
- исследование фундаментальных процессов, лежащих на границе раздела «кость/костный мозг», послужит основой для понимания кооперативных взаимодействий разных типов клеток в условиях трехмерного культивирования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработанный алгоритм и экспериментальные модели культивирования пригодны при персонализированном тестировании имплантатов в области

регенеративной медицины и биоинженерии костной ткани;

- получены новые представления о межклеточных механизмах взаимодействия стромальных стволовых клеток и иммунокомпетентных клеток, в присутствии трехмерного матрикса, имитирующего регенерирующую костную ткань;
- работа поддержана Российским научным фондом (№16-15-10031, №18-75-00071), Советом по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ (НШ-2495.2020.7), Государственным заданием (№ FZWM-2020-0010), Советом по грантам Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых-кандидатов наук (МК-2452.2019.4), Советом по стипендиям Президента Российской Федерации для поддержки молодых ученых и аспирантов (СП-4384.2016.4);
- практический аспект работы удостоен премии Калининградской области «Эврика» за разработки в области науки, технологий и инновационной деятельности за работу «Разработка инновационной панели прогностических биомаркеров остеointеграции и регенерации костной ткани при сложных переломах и операциях остеосинтеза»;
- результаты внедрены в учебный процесс образовательного научного кластера «Институт медицины и наук о жизни (ОНК МЕДБИО)» БФУ им. И. Канта г. Калининград, а также в научно-исследовательской работе лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии ИЭГМ УрО РАН г. Пермь для обучения студентов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- идея диссертационной работы основана на обобщении фундаментального опыта в области клеточной биологии стромальных стволовых и иммунокомпетентных клеток в условиях дистантного трехмерного культивирования с трехмерными матриксами с кальций-фосфатным покрытием;
- исследование выполнено на достаточном объеме материала с

использованием современных высокоинформативных методов исследования (культуральные методы, полимеразная цепная реакция, проточная цитометрия, методы прижизненной клеточной визуализации, цитологическое окрашивание и др.) с высокой степенью достоверности результатов;

– использованы оптимальные и целесообразные методы статистической обработки полученных результатов, подтверждающие доказательность выводов и основных положений, выносимых на защиту.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии автора во всех этапах научно-исследовательского процесса – разработка концепции, дизайна исследования и его планирование, сбор биоматериала, разработка и тестирование экспериментальных моделей, выполнение экспериментального исследования, получение исходных данных, обработка результатов и их дальнейшая статистическая обработка, интерпретация, обсуждение и апробация результатов исследования, подготовка и написание публикаций по теме диссертационной работы.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Юрова Кристина Алексеевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, привела собственную аргументацию в пользу обоснованности выбранного экспериментального подхода и интерпретации собственных полученных результатов.

На заседании 05 апреля 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной проблемы, направленной на установление общих закономерностей и особенностей кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных и стромальных стволовых клеток в условиях дистантного трехмерного сокультивирования *in vitro*, присудить Юровой Кристине Алексеевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, участвовавших в заседании из 26 человек,

Заместитель председателя
диссертационного совета



ученый секретарь
диссертационного совета

Amos

05 апреля 2024 года

