

В диссертационный совет ПДС 0300.025  
При Федеральном государственном автономном  
Образовательном учреждении высшего образования  
«Российский университет дружбы народов  
Имени Патриса Лумумбы»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора биологических наук, член-корреспондента РАН, заведующего лабораторией клеточной биологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»

Ярыгина Константина Никитича

на диссертационную работу Монаковой Анны Олеговны на тему  
**«ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ  
СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА  
ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗА»**,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.4. Биохимия, 3.3.6. Фармакология и клиническая  
фармакология

**Актуальность работы** обусловлена растущей распространенностью мужского бесплодия, связанного, в частности, с повреждением тканевой ниши сперматогенеза, что ведет к неадекватной пролиферации сперматогониев типа А или, как их еще называют, сперматогониальных стволовых клеток (ССК), а также необходимостью разработки эффективных и безопасных методов терапии. Одним из таких методов может стать клеточная терапия с использованием биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе мезенхимных стромальных клеток (МСК), в частности, их секретома. Эффективность секретома МСК в восстановлении сперматогенеза уже продемонстрирована в ходе экспериментальных исследований на модели крипторхизма. Однако, для обоснования перехода к клиническим исследованиям требуется решить несколько конкретных задач, а именно подтвердить терапевтический потенциал секретома МСК на альтернативной животной модели повреждения сперматогенеза, расшифровать клеточные и

молекулярные механизмы терапевтического действия секретома, а также разработать критерии стандартизации (показатели специфической активности и подлинности) БМКП. Кроме того, обязательным этапом является доклиническая оценка безопасности на двух видах животных. Таким образом, диссертационная работа А.О. Монаковой, направленная на решение этих задач, является своевременной и актуальной.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

В диссертационной работе Анны Олеговны Монаковой впервые экспериментально обоснована возможность применения препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток (МСК) для коррекции тяжёлых нарушений сперматогенеза, вызванных токсическим повреждением доксорубицином. Автором определены ключевые клеточные мишени терапевтических эффектов секретома МСК *in vivo*, а также раскрыты опосредованные микроРНК-21 и VEGF молекулярные механизмы, реализующие его влияние на клетки Лейдига *in vitro*. Новизна работы включает разработку оригинального метода биологической стандартизации препарата, защищенного патентом РФ № 2825785. В диссертационной работе проведена оценка профиля безопасности препарата на основе секретома МСК на нескольких видах животных, что является необходимым условием трансляции в клиническую практику.

Полученные результаты достоверны и воспроизводимы, их статистическая обработка проведена с использованием адекватного пакета статистических методов.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, подкреплены обширным экспериментальным материалом, грамотной обработкой результатов и привлечением литературных данных, выбранных автором после тщательного изучения научной литературы по теме диссертации. Выводы из диссертационной работы соответствуют

поставленным задачам и научным положениям. Можно заключить, что представленная диссертационная работа правильно спланирована и грамотно выполнена.

### **Ценность результатов работы для науки и практики**

Результаты исследования расширяют представления о роли стромы в поддержании гомеостаза ниши сперматогониальных стволовых клеток и ее регенерации. Кроме того, полученные результаты могут стать основой для стандартизации новых биологических лекарственных препаратов. В частности, предложенный метод биологической стандартизации можно использовать для оценки специфической фармакологической активности препаратов, предназначенных для восстановления секреторной функции клеток Лейдига. Предложенную модель нарушения сперматогенеза у мышей под воздействием доксорубина можно использовать для оценки активности препаратов, восстанавливающих сперматогенез и репродуктивную функцию у мужчин.

Кроме того, предложенные подходы могут быть адаптированы к разработке других биологических препаратов для лечения заболеваний, связанных с нарушением ниши стволовых клеток в органах и тканях.

С моей точки зрения, диссертация А.О. Монаковой вносит существенный вклад в понимание клеточных и молекулярных механизмов эффектов секрета МСК после трансплантации, а также расширяет представления о функциях МСК и их терапевтическом и трансляционном потенциале.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 34 научных труда, включая 9 статей в высокорейтинговых рецензируемых журналах, индексируемых Scopus, Web of Science, RSCI, ВАК. Полученные при выполнении диссертационной работы результаты регулярно докладывались на престижных научных конференциях.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание автореферата в полной мере отражает ключевые положения и выводы диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями, материал изложен логично и сопровождается информативными рисунками и таблицами.

### **Замечания по работе**

Принципиальных возражений и замечаний по диссертации Анны Олеговны Монаковой нет. Но есть некоторые вопросы, дискуссия по которым была бы интересна.

1. Как заявлено в диссертации, препарат, который может быть создан с использованием полученных при выполнении диссертационной работы результатов, разрабатывается для лечения идиопатического бесплодия, в то время как основная использованная модель имитирует скорее приобретенное бесплодие. Какие можно привести аргументы в пользу информативности результатов, полученных с использованием именно этой модели?

2. Утверждается также, что выбор секрета МСК в качестве основы БМКП связан с его меньшей по сравнению с самими МСК иммуногенностью. На мой взгляд, это спорное утверждение, так как нативные МСК обладают инструментами, позволяющими в большинстве случаев избегать иммунного контроля даже при ксеногенной трансплантации. Какие есть аргументы в пользу более высокой иммунной совместимости секрета МСК по сравнению с самими МСК в данном конкретном случае?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Монаковой Анны Олеговны «Эффективность и безопасность препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток человека для восстановления нарушений сперматогенеза» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи исследования терапевтической эффективности и безопасности секрета мезенхимных стромальных клеток

для восстановления сперматогенеза, имеющей важное значение для фундаментальной регенеративной биологии и практической регенеративной медицины.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Монакова Анна Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.3.6. Фармакология и клиническая фармакология.

Официальный оппонент

заведующий лабораторией клеточной биологии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»

доктор биологических наук  
по специальности 1.5.4.  
«Биохимия»  
член-корреспондент РАН



Ярыгин Константин Никитич

Подпись Ярыгина Константина Никитича заверяю.

Ученый секретарь Карпова Елена Анатольевна

«25» марта 2026 г.



119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ)  
Телефон: +7(499)246-69-80, e-mail: [inst@ibmc.msk.ru](mailto:inst@ibmc.msk.ru)  
Ярыгин Константин Никитич. e-mail: [kyarygin@yandex.ru](mailto:kyarygin@yandex.ru)