

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Московский
государственный университет имени
М.В.Ломоносова»

д.ф.-м.н., профессор,
А.А. Федянин



«19» сентября 2025 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова» (ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова)

Диссертационная работа Монаковой Анны Олеговны на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Эффективность и безопасность препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток человека для восстановления нарушений сперматогенеза» выполнена на кафедре биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, протокол № 8 от «08» декабря 2021 г.

Монакова Анна Олеговна, 1997 года рождения, гражданка России, в 2021 году окончила с отличием факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова с присуждением квалификации «Провизор» по специальности «Фармация» (диплом ААТ 2801158 от 30.06.2021).

Научные руководители:

Ефименко Анастасия Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей Центра регенеративной

медицины, Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова.

Балабаньян Вадим Юрьевич, доктор фармацевтических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова.

Диссертационная работа на тему: «Эффективность и безопасность препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток человека для восстановления нарушений сперматогенеза» была обсуждена на совместном заседании научного коллектива кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины и Центра регенеративной медицины МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова, протокол № 1-9-25 от «4» сентября 2025 г.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Диссертационная работа Монаковой А.О. посвящена изучению эффективности и безопасности препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток человека для восстановления нарушений сперматогенеза.

Актуальность проблемы

В России и мире около 15% пар являются бесплодными, при этом примерно в половине случаев причиной является мужское бесплодие. Причины мужского бесплодия сильно различаются и могут быть связаны с врождёнными, приобретёнными или идиопатическими факторами. В последнем случае причина неизвестна, что осложняет выбор терапии. В связи с отсутствием видимой причины современное лечение мужского бесплодия предполагает использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) или эмпирической медикаментозной терапии. Основой медикаментозной эмпирической терапией являются селективные модуляторы рецепторов эстрогена (кломифена цитрат и тамоксифен), ингибиторы ароматазы (анастрозол), ингибиторы фосфодиэстеразы-5, антиоксиданты (витамин С, витамин Е, селен, цинк, CoQ10 и глутатион), однако исследования по изучению эффективности данных препаратов в литературе противоречивые. Другие назначаемые препараты, такие как бромкриптин, альфа-блокаторы, системные кортикостероиды, магний, гонадотропин согласно европейским рекомендациям неэффективны в отношении лечения идиопатических случаев мужского бесплодия. В некоторых случаях экспериментально используют фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), однако мета-анализ также показал отсутствие значимого эффекта. Стоит отметить, что в большинстве случаев применение перечисленных препаратов является off-label и не имеет сильной доказательной базы. Таким образом,

существующая в настоящее время терапия идиопатического мужского бесплодия является недостаточно эффективной и зачастую небезопасной, что делает поиск других эффективных терапевтических агентов актуальной задачей.

В некоторых случаях мужское бесплодие связано с повреждением сперматогониальных стволовых клеток (ССК) и их специфического микроокружения - ниши, которое обеспечивает правильную регуляцию стволовых клеток. Ранее было показано, что использование мезенхимных стромальных клеток (МСК) и продуктов их секреции (секретомы) в модели крипторхизма у крыс способствует восстановлению ниши ССК и, как следствие, сперматогенеза и фертильности. При этом предполагается, что использование секретомы МСК является более безопасным по сравнению с применением МСК, поскольку предполагает меньший иммунный ответ на аллогенный продукт за счёт отсутствия клеточного компонента. Полученные данные позволяют в перспективе рассматривать секретомы МСК человека как эффективный и безопасный биологический препарат для лечения мужского бесплодия. Однако животная модель крипторхизма является физиологической и может не отражать реальный патогенез идиопатического мужского бесплодия, поэтому важно исследовать действие секретомы МСК человека на животной модели принципиально другого генеза. Кроме того, практически нет данных о клеточных и молекулярных механизмах терапевтического действия секретомы МСК, методах стандартизации секретомы МСК, а также данных о безопасности секретомы МСК при системном и локальном введении, что является необходимым для дальнейшей трансляции полученных научных данных в клиническую практику.

Новизна научных результатов

Установлена перспективность применения оригинального отечественного препарата на основе секретомы МСК человека для коррекции нарушений сперматогенеза на модели токсического повреждения доксорубицином. Выявлены возможные молекулярно-клеточные мишени и механизмы, опосредующие терапевтические эффекты препарата на основе секретомы МСК. Предложен метод биологической стандартизации препарата на основе секретомы МСК человека (новизна и практическая значимость результатов подтверждаются патентом РФ «Тест-система для оценки стимуляции секреторной активности модельных клеток терапевтическими агентами, направленными на восстановление сперматогенеза» #2825785 от 29 августа 2024 г. и материалами заявки РСТ РСТ/RU2023/050293 от 15 декабря 2023). Впервые выявлен вклад микроРНК-21 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в реализацию терапевтических эффектов секретомы МСК. Изучены основные внутриклеточные

сигнальные механизмы, опосредующие действие секрета МСК на клетках Лейдига *in vitro*. Впервые исследован профиль безопасности влияния препарата на основе секрета МСК на нескольких видах животных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты углубляют понимание регенераторных механизмов МСК в повреждённой нише ССК, реализуемых за счёт действия секрета клеток. Продемонстрирована возможность фармакологической коррекции нарушений сперматогенеза с использованием секрета МСК. Предложена и валидирована оригинальная модель для биологической стандартизации препарата на основе секрета МСК по показателю специфической активности. Установлено, что препарат на основе секрета МСК человека обладает благоприятным профилем безопасности и рекомендован для дальнейшего клинического изучения.

Полученные в диссертации результаты были использованы при подготовке комплекта документов, поданного в Министерство здравоохранения РФ, с целью получения разрешения на проведение регистрационных клинических исследований препарата на основе секрета МСК человека для лечения тяжелых нарушений сперматогенеза, сопровождающихся развитием мужского бесплодия, и получено разрешение на клинические исследования I/II фазы (№328 от 14 августа 2024 г.)

Научная зрелость соискателя

Результаты, представленные в диссертационной работе, опубликованы соискателем в 8 статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в базы RSCI, Web of Science и Scopus. Основные положения диссертационной работы опубликованы в высокорейтинговых международных журналах (в том числе в International Journal of Molecular Sciences и Biomedical Journal) и представлены на многочисленных российских и международных конференциях.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа «Эффективность и безопасность препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток человека для восстановления нарушений сперматогенеза», представленная Монаковой А.О. к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по своей тематике, содержанию и полученным результатам полностью соответствует научным специальностям Биохимия — 1.5.4 (пункты 11, 13 паспорта научной специальности) и Фармакология, клиническая фармакология — 3.3.6 (пункты 2, 5, 6, 7 паспорта научной специальности).

Оценка выполненной соискателем работы

Личный вклад соискателя состоит в том, что все представленные данные получены Монаковой А.О. или под ее непосредственным руководством. Монакова А.О. лично планировала дизайн экспериментов и осуществляла их выполнение на всех этапах работы, проводила выбор методов, критический анализ результатов, статистическую обработку данных, создание иллюстративного материала для статистических данных, подготовку публикаций, тезисов и патентной заявки по теме диссертации. Диссертация Монаковой А.О. является самостоятельной научно-исследовательской работой, которая свидетельствует о профессиональной компетенции автора.

Материалы диссертации полностью изложены в 8 статьях в рецензируемых изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и изданиях, приравненных к ним. Из них 4 статьи опубликованы в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, а 4 статей - в научных изданиях, индексируемых наукометрической базой данных RSCI. По теме диссертации получен 1 патент на изобретение РФ.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Охоботов Д.А., Сагарадзе Г.Д., **Монакова А.О.**, Басалова Н.А., Балабаньян В.Ю., Попов В.С., Кирпатовский В.И., Нестерова О.Ю., Ефименко А.Ю., Камалов А.А. Моделирование нарушений сперматогенеза химиотерапевтическими средствами – цисплатином и доксорубицином. Экспериментальная и клиническая урология. 2021; 14(4): 95-101. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-95-101>

2. (Q1) **Monakova A.O.**, Sagaradze G.D., Basalova N.A., Popov V.S., Balabanyan V.Yu., Efimenko A.Yu. Novel potency assay for MSC secretome-based treatment of idiopathic male infertility employed Leydig cells and revealed vascular endothelial growth factor as a promising potency marker. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23 (16): 9414. IF (Scopus, WoS) = 4,9. <https://doi.org/10.3390/ijms23169414>

3. (Q1) Sagaradze G.D., **Monakova A.O.**, Basalova N.A., Popov V.S., Balabanyan V.Y., Efimenko A.Y. Regenerative medicine for male infertility: a focus on stem cell niche injury models. Biomedical Journal. 2022; 45(4): 607-614. IF (WoS, Scopus) = 7.892. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.01.015>

4. (Q1) Sagaradze G.D., **Monakova A.O.**, Efimenko A.Yu., Potency Assays for

Mesenchymal Stromal Cell Secretome-Based Products for Tissue Regeneration. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(11):9379. IF (WoS, Scopus) = 6.208. <https://doi.org/10.3390/ijms24119379>

5. **Монакова А.О.**, Сагарадзе Г.Д., Балабаньян В.Ю., Басалова Н.А., Матичина А.А., Матичин А.А., Крышень К.Л., Попов В.С., Акопян Ж.А., Ефименко А.Ю. Изучение безопасности оригинального препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток при локальном введении в яички и при внутримышечном введении препарата крысам. Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(1):99–116. IF (РИНЦ) = 2,149. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-364>

6. **Монакова А.О.**, Балабаньян В.Ю., Вавилова В.А., Басалова Н.А., Попов В.С., Акопян Ж.А., Ефименко А.Ю. Изучение профиля безопасности оригинального препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток при интратестикулярном введении кроликам. Безопасность и риск фармакотерапии. 2025;13(2):213–228. IF (РИНЦ) = 2,149. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-457>

7. (Q4) **Monakova A.O.**, Basalova N.A., Balabanyan V.Yu., Kryshen K.L., Matichin A.A., Sagaradze G.D., Popov V.S., Efimenko A.Yu. The role of macrophages in implementing the effects of secretome of mesenchymal stromal cells in the spermatogonial stem cell niche. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2025; 17(2): 37. IF (WoS, Scopus) = 0.9. <https://doi.org/10.17691/stm2025.17.2.04>

8. **Монакова А.О.**, Балабаньян В.Ю., Вавилова В.А., Крышень К.Л., Гайдай Д.С., Карагяур М.Н., Басалова Н.А., Попов В.С., Акопян Ж.А., Ефименко А.Ю. Расширенные исследования безопасности биологического лекарственного препарата на основе секретома мезенхимных стромальных клеток человека: иммунотоксичные и онкогенные свойства. Лабораторные животные для научных исследований. 2025; 3. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2025-03-0>.

Патенты РФ:

1) Патент Российской Федерации на изобретение "Тест-система для оценки стимуляции секреторной активности модельных клеток терапевтическими агентами, направленными на восстановление сперматогенеза", дата 29.08.2024, #2825785.

Экспертное заключение о возможности открытого опубликования рукописи диссертации на соискание ученой степени кандидата наук и автореферата диссертации прилагается.

Диссертационная работа «Эффективность и безопасность препарата на основе секрета мезенхимных стромальных клеток человека для восстановления нарушений сперматогенеза» Монаковой Анны Олеговны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4. - Биохимия и 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационная работа обсуждена и Заключение принято на совместном заседании научного коллектива кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины и Центра регенеративной медицины МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова. Протокол № 1-9-25 от «4» сентября 2025 г.

Присутствовало на заседании 20 чел.

Результаты голосования: «за» – 20 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Председательствующий на заседании:

Заведующий кафедрой биохимии и регенеративной биомедицины,
декан факультета фундаментальной медицины
МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова,
академик РАН, доктор биологических наук,
профессор



В.А. Ткачук

Ученый секретарь факультета
фундаментальной медицины МНОИ
МГУ имени М.В. Ломоносова,
доктор медицинских наук

Л.Н. Щербакова