



**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**

**Федеральное государственное  
автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«Балтийский федеральный  
университет  
имени Иммануила Канта»  
(БФУ им. И. Канта)**

ул. А. Невского, 14, г. Калининград,  
236016

тел.: (4012) 595-597, факс: (4012) 465-813

e-mail: post@kantiana.ru

http://www.kantiana.ru

ОКПО 02068255, ОГРН 1023901002949

ИНН 3906019856, КПП 390601001

**УТВЕРЖДАЮ:**

Проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Балтийский  
федеральный университет имени  
Иммануила Канта»  
канд. физ-мат. наук

М.В. Демин

2023 г.



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования «Балтийский федеральный университет имени  
Иммануила Канта»

Диссертация «Кооперация стромальных стволовых и иммунных клеток на *in vitro* модели регенерации костной ткани» выполнена в Центре иммунологии и клеточных биотехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

В период подготовки диссертации Юрова К.А. работала в Базовой лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (в настоящее время – Центр иммунологии и клеточных биотехнологий образовательного-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» БФУ им. И. Канта) в должности научного сотрудника с 20.01.2017; с 05.06.2020 по настоящее время - старший научный сотрудник.

В 2012 г. Юрова К.А. окончила медико-биологический факультет Сибирского государственного медицинского университета по специальности «медицинская биофизика» с квалификацией «врач-биофизик».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук защитила в совете, созданном при Сибирском государственном медицинском университете (Д 208.096.01) в 2015 году.

Научный консультант: Литвинова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук, работает директором Центра иммунологии и клеточных биотехнологий и профессором на кафедре фундаментальной медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни» в ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:  
Личное участие автора в получении результатов, изложенных в  
диссертации**

Юрова К.А. лично проводила все этапы диссертационного исследования: анализ литературы по теме исследования с систематизацией взглядов отечественных и зарубежных авторов на изучаемую проблематику. Все клеточные и молекулярно-генетические исследования проводились автором при его прямом участии. Юровой К.А. лично проведена подготовка и планирование исследования, сбор исходных данных, апробация результатов исследования, обработка и интерпретация экспериментальных данных, подготовка публикаций – полностью или при его соавторстве. Оформление диссертации и автореферата выполнены лично.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований**  
Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием современных методов исследования (проточная цитофлуориметрия, иммуноферментный анализ, метод полимеразной цепной реакции в реальном времени, культуральные методы исследования, компьютерная морфометрия) и

методических подходов, высокотехнологичного оборудования, а также адекватных критериев для статистической обработки результатов.

Материалом для диссертационного исследования служили культуры иммунокомпетентных клеток человека, полученных из лейкоцези, и стромальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека (ССК). Работа с культурами клеток человека проводилась в соответствии с соблюдением этических и юридических принципов проведения медико-биологических исследований с использованием биоматериала человека, которые приняты на территории Российской Федерации, а также согласно Хельсинкской декларацией ВМА (2000 г.) и протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999 г.), с полным соблюдением конфиденциальности и информированием пациентов. Разрешение на проведение исследования получено в соответствии с одобрением комиссии по этике Балтийского федерального университета им. И. Канта (**протокол №1 от 28.02.2019**). В исследование были включены 18 здоровых доноров, удовлетворяющие критериям включения в исследование, из них: 8 мужчин (средний возраст  $32,4 \pm 2,3$  лет, индекс массы тела  $24,1 \pm 2,8$ ) и 10 женщин (средний возраст  $28,5 \pm 3,1$ , индекс массы тела  $23,8 \pm 3,2$ ). Взятие биоматериала проводилось во время выполнения эстетических операций, а именно: А16.01.034. Пластика подкожной жировой клетчатки методом перемещения микрочастиц собственного жира (липофилинг) или А16.01.034. Удаление подкожно-жировой клетчатки (липосакция) в клинике МЛДЦ «Особый Статус» (ООО ПервыйМед) (главный врач – канд. мед. наук Иванов П.А.)

Для моделирования границы раздела кость/кровообразное микроокружение использовали трёхмерный матрикс с кальций-фосфатным покрытием (КФ). Экспериментальные образцы имплантатов с микродуговым КФ покрытием, используемых в настоящем эксперименте были изготовлены в электролите из наночастиц гидроксиапатита (ГАП) в институте физики прочности и материаловедения СО РАН (Томск) [Terleeva O.P. et al., 2010].

## Основные методы исследования, используемые в диссертационной работе:

1. Получение Т-лимфоцитов из лейковзвеси здоровых доноров.
2. Получение стромальных стволовых клеток из жировой ткани условно здоровых доноров.
3. Культуральные методы исследования *in vitro*.
4. Определение уровня относительной экспрессии мРНК генов, ассоциированных дифференцировкой иммунокомпетентных клеток (*U2af114*, *Gfi1*, *hnRNPLL*), а также с дифференцировкой и созреванием стромальных стволовых клеток в остеогенном направлении (*BMP2*, *BMP6*, *RUNX2*, *FGF10*, *RUNX2*, *SMURF1*, *TBX5*, *ALP*) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).
5. Определение фенотипических характеристик культуры Т-лимфоцитов и стромальных стволовых клеток человека с использованием метода проточной цитометрии.
6. Анализ дифференцировки стромальных стволовых клеток и смешанной культуры клеток с использованием метода дифференциального цитологического окрашивания.
7. Определение продукции медиаторов (хемокинов, про- и противовоспалительных цитокинов и факторов роста), в супернатантах клеточных культур иммунокомпетентных клеток, стромальных стволовых клеток и смешанных культур клеток методом проточной флуориметрии.
8. Анализ уровня остеокальцина в супернатантах клеточных культур стромальных стволовых клеток и смешанных культур с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА).
9. Оценка суммарной площади очагов минерализации и определение числа клеток с морфологией кроветворных в культурах стромальных стволовых клеток и смешанных культурах клеток методом компьютерной морфометрии.
10. Статистический анализ полученных результатов.

Работа Юровой К.А. была осуществлена при финансовой поддержке Российского научного фонда (№16-15-10031, №18-75-00071), Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ (НШ-2495.2020.7), Государственного задания (№ FZWM-2020-0010), Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых-кандидатов наук (МК-2452.2019.4), Совета по стипендиям Президента Российской Федерации для поддержки молодых ученых и аспирантов (СП-4384.2016.4). Практический аспект работы соискателя удостоен премии Калининградской области "Эврика" за разработки в области науки, технологий и инновационной деятельности за работу «Разработка инновационной панели прогностических биомаркеров остеоинтеграции и регенерации костной ткани при сложных переломах и операциях остеосинтеза».

#### **Научная новизна результатов исследования**

Диссертантом впервые выявлено, что трехмерный матрикс с кальций-фосфатным покрытием, при сокультивировании с иммунокомпетентными и стромальными стволовыми клетками в статусе монокультур, является неспецифическим физиологическим раздражителем, способствуя значительному росту секреции клетками молекул с про- и противовоспалительным, гемopoэтическим действием, потенцируя повышение экспрессии генов дифференцировки и созревания, что, в целом, коррелирует с изменением фенотипического профиля иммунокомпетентных и стромальных стволовых клеток. Юровой К.А. впервые установлено, что совместное культивирование иммунокомпетентных и стромальных стволовых клеток в условиях дистантной 3D-модели (в течение 14 суток), способствует значительному (по сравнению со смешанной 2D-моделью) снижению числа иммунокомпетентных клеток (CD3<sup>+</sup>), экспрессирующих на своей мембране маркеры ранней (CD25) и поздней (CD71) активации, при увеличении содержания клеток, несущих на поверхности молекулы

созревания, дифференцировки (CD45R0<sup>+</sup>) и апоптоза (CD95<sup>+</sup>). Новыми являются сведения о факте дифференцировки наивных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>) в Т-клетки иммунной памяти (CD3<sup>+</sup>CD45R0<sup>+</sup>), а также о возможности образования переходных, дубль-позитивных форм клеток (CD3<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD45R0<sup>+</sup>), регистрируемых в смешанной экспериментальной 3D-модели культивирования (на 14 сутки). Впервые обнаружено, что в 3D-модели дистантного сокультивирования (14-дневное культивирование) стромальных стволовых клеток в формате монокультур, повышение (в сравнении с 2D-моделью) экспрессии генов остеодифференцировки (*RUNX2* и *ALPL*) позитивно коррелирует с ростом числа [CD45,34,14,20]<sup>+</sup> клеток, на фоне снижения (в сравнении с 2D-монокультурой) содержания про- (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TRAIL и IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-13) молекул и, напротив, увеличения хемокина RANTES в среде культивирования. Научную ценность представляют данные о том, что в 14-дневной монокультуре стромальных стволовых клеток, а также в смешанной 3D-модели культивирования, рост содержания секреции клетками гемопоэтических факторов роста (LIF, SCF, G-CSF и Eotaxin) потенцирует повышение числа [CD45,34,14,20]<sup>+</sup> клеток, выраженное в большей степени, в смешанной 3D-модели.

Принципиально новыми являются сведения о значительном повышении (в сравнении с 3D-монокультурами) секреции клетками смешанной 3D-культуры молекул с провоспалительным (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-6) и противовоспалительным (IL-4, IL-10 и IL-13) действием и хемокина RANTES при 14-дневном культивировании. Впервые установлено, что более эффективная дифференцировка (в сравнении с 3D-монокультурой) стромальных стволовых клеток в остеогенном направлении регистрируется в 3D-модели дистантного сокультивирования (14-дневное) в смешанном формате, что подтверждается достоверным снижением числа [CD73, CD90]<sup>+</sup> клеток, негативно коррелирующим с ростом экспрессии генов

остеодифференцировки - *ALPL* и *SMURF*. Несомненную научную новизну представляют данные о том, что кооперация стромальных стволовых клеток с иммунокомпетентными, в формате смешанной культуры с добавлением трехмерного матрикса с кальций-фосфатным покрытием, способствует достоверному росту уровня остеокальцина в среде культивирования, повышению числа клеток с морфологией кроветворных и увеличению площади очагов минерализации на пластике около матриксов, что отражает дифференцировку стромальных стволовых клеток в остеогенном направлении. Научную ценность представляют данные, резюмирующие, что формирование микроокружения костномозговых лакун, посредством ауто- и паракринных механизмов активной гуморальной и межклеточной кооперации иммунокомпетентных и стромальных стволовых клеток человека, потенцирует последние образовывать минерализованный костный матрикс, как тканевый элемент гемопоэиндуцирующего микроокружения, что может являться прототипом системы "кость/костный мозг" в условиях *in vitro*.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные знания *фундаментального характера* вскрывают принципиально новые гуморальные и клеточные механизмы физиологической регенерации тканей в трехмерном формате, с уточнением ключевых кооперативных взаимодействий, реализуемых в экспериментальных условиях *in vitro* на межфазных границах между основными участниками - *стромальными стволовыми и иммунокомпетентными клетками*, и прототипом естественного межклеточного вещества костной ткани, матрикса с кальций-фосфатным покрытием. Результаты проведенной работы имеют *фундаментально-прикладную* ценность, которая может быть использована как вектор для последующих разработок в области экспериментального *in vitro* и *in vivo* моделирования процессов регенерации, которые протекают в структуре "кость/костный мозг", в основном, посредством рациональной

оптимизации структурно-функционального состояния костномозговой полости костей и понимания ключевых (интегральных) условий кооперативных взаимодействий разных типов клеток. **Практическая значимость настоящего исследования** обусловлена потенциальной возможностью развития принципиально новой стратегии тестирования новых материалов и персонализированного выбора имплантатов для индивидуальных решений в сфере технологий прецизионной биоинженерии костной ткани. Вместе с тем, результаты данной работы могут стать методологической основой для развития стратегически обоснованных подходов, обеспечивающих контролируемую дифференцировку и масштабирование остеогенной и кроветворной популяций клеток, для реализации результативных решений в области тканевой биоинженерии, трехмерной физиологии, и регенеративной биомедицины в индивидуальном формате.

**Внедрение результатов работы.** Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе 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.

#### **Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликованы 45 научных работ, в том числе 19 статей в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных ВАК РФ, а также опубликовано 26 статей и тезисов в материалах конференций. Основные положения и выводы диссертационного исследования опубликованы в полном объеме.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Мелашенко Е.С., Хлусова М.Ю., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Хлусов И.А. Оценка секреторной реакции мезенхимальных стволовых клеток в



- двумерных (2D) и трехмерных (3D) культурах // **Гены и клетки.** – 2017. – Т. XII. №3. – С. 278.
2. Литвинова Л.С., **Юрова К.А.**, Шуплецова В.В., Мелашенко Е.С., Хазиахматова О.Г., Хлусова М.Ю., Шаркеев Ю.П., Хлусов И.А. Новый подход к культивированию иммунокомпетентных клеток на трехмерных образцах, имитирующих минеральную матрицу костной ткани // Сборник статей международной конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация», Пушкино. – 2017. – С. 430–435.
3. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Хлусова М.Ю., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Мелашенко В.В., Мелашенко Е.С., Шунькин Е.О., Хлусов И.А. Изменение фенотипа ММСК при культивировании с рельефным кальций-фосфатным покрытием // Сборник материалов Всероссийской конференции молодых специалистов «Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии», Рязань. – 2017. – С. 78–81.
4. Мелашенко Е.С., Шуплецова В.В., **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Литвинова Л.С. Хлусова М.Ю., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Шаркеев Ю.П., Хлусов И.А. Клеточно-молекулярные реакции иммунокомпетентных клеток в трехмерной культуре // Сборник тезисов участников форума «Наука будущего – наука молодых», Нижний Новгород. – 2017. – С. 261–262.
5. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., **Юрова К.А.**, Мелашенко В.В., Мелашенко Е.С., Тодосенко Н.М., Хлусова М.Ю., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Шунькин 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; IF РИНЦ – 0,721).
6. Литвинова Л.С., **Юрова К.А.**, Шуплецова В.В., Мелашенко Е.С., Хазиахматова О.Г., Шаркеев Ю.П., Хлусов И.А. Краткосрочное культивирование мононуклеарных лейкоцитов с рельефным кальций-фосфатным покрытием на титане // **Медицинская иммунология.** – 2017. – Т. 19 (S). – С. 42–43.
7. 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).
8. 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).
9. Иванюк Е.Э., Надеждин С.В., Покровская Л.А., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., **Юрова К.А.**, Мелашенко 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; IF РИНЦ – 0,721).

10. **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Тодосенко Н.М., Литвинова Л.С. Эффекты  $\gamma$ C-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; IF РИНЦ – 0,556).
11. Хлусов И.А., Литвинова Л.С., Юрова К.А., Мелашенко 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).
12. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., **Юрова К.А.**, Мелашенко 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).
13. Литвинова Л.С., **Юрова К.А.**, Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Мелашенко Е.С., Мелашенко В.В., Шуныкин Е.О., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Галецкий М.И., Коржанова М., Хлусов И.А. Дистантное влияние искусственного трехмерного матрикса на остеогенную дифференцировку *in vitro* культуры ММСК-ЖТ // **Гены и клетки**. – 2018. – Приложение, № 2. – С. 74.
14. Литвинова Л.С., **Юрова К.А.**, Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Мелашенко Е.С., Мелашенко В.В., Шуныкин Е.О., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Норкин И.К., Прокин К.И., Хлусов И.А. Влияние шероховатости искусственного трехмерного матрикса на дифференцировку ММСК в условиях дистантного культивирования *in vitro* // **Гены и клетки**. – 2018. – Приложение, № 2. – С. 75.
15. Spirina E., Sizikova A., Litvinova L., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., **Yurova K.**, Melashchenko E., Dvornichenko M., Khlusov I. Morphofunctional *in vitro* reaction of stromal and blood cells on implants for bone tissue engineering // **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. – 2018. – V. 123, Suppl. 3. – P. 14.
16. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Мелашенко Е.С., Мелашенко В.В., Шуныкин Е.О., Шаркеев Ю.П., Горбунова А.В., Радионова А.А., Горбунова Е.А., Хлусов И.А. Миграторная активность ММСК при сокультивировании с мононуклеарными лейкоцитами крови *in vitro* // **Фундаментальная наука как основа трансляционной медицины, Stemcellbio-2018, Санкт-Петербург**. – 2018. – С. 173.
17. Литвинова Л.С., **Юрова К.А.**, Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Мелашенко Е.С., Видонова М.А., Хлусова М.Ю., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Хлусов И.А. Влияние трехмерного матрикса с кальций-фосфатным покрытием на морфофункциональную активность мононуклеарных лейкоцитов крови // **Материалы конференции «Современные проблемы гистологии и патологии скелетных тканей», Рязань**. – 2018. – С. 58–60.
18. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., **Юрова К.А.**, Мелашенко В.В., Мелашенко Е.С., Тодосенко Н.М., Хлусова М.Ю., Хлусов И.А. Влияние рельефа кальций-фосфатного покрытия на молекулярные взаимоотношения стромальных и кроветворных стволовых клеток в процессе

- остеогенеза // Материалы XI Всероссийского съезда травматологов-ортопедов, Санкт-Петербург. – 2018. – С. 212–215.
19. Litvinova L., **Yurova K.**, Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Melashchenko E., Todosenko N., Malashchenko V., Shunkin E., Sharkeev Y., Komarova E., Sedelnikova M., Khlusov I. Epigenetic changes of MMSCs under the influence of calcium phosphate coating with different roughness // Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Novosibirsk State University. – Novosibirsk: ICG SB RAS. – 2018. – P. 83.
20. Khlusov I., Litvinova L., **Yurova K.**, Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Melashchenko E., Pokrovskaya L. Osteogenic-Related Gene Expression by Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells // Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Novosibirsk State University. – Novosibirsk: ICG SB RAS. – 2018. – P. 51
21. Хлусов И.А., Покровская Л.А., Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Мелашенко Е.С., Кудрявцева В.Л., Тимин А.С., Твердохлебов С.И., Сухоруков Г.Б., Аточина-Вассерман Е.Н. Разработка подходов к оптимизации регенерации костной ткани с помощью стромальных стволовых клеток // Материалы международной научно-практической конференции «Илизаровские чтения», Курган. – 2018. – С. 142.
22. **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).
23. Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Тодосенко Н.М., Малащенко В.В., Шунькин Е.О., Мелашенко Е.С., Хлусова М.Ю., Комарова Е.Г., Чебодаева В.В., Шаркеев Ю.П., Иванов П.А., Хлусов И.А. Секретия 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).
24. Литвинова Л.С., **Юрова К.А.**, Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Мелашенко Е.С., Малащенко В.В., Шунькин Е.О., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Норкин И.К., Прокин К.И., Иванов П.А., Хлусов И.А. Роль трехмерных матриц, имитирующих регенерирующую костную ткань в формировании пула гемопоэтических стволовых клеток в условиях культивирования in vitro // **Российский иммунологический журнал.** – 2019. – Т. 13 (22), №4. – С. 1555–1557.
25. **Юрова К.А.**, Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Мелашенко Е.С., Шаркеев Ю.П., Малащенко В.В., Шунькин Е.О., Комарова Е.Г., Чебодаева В.В., Иванов П.А., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Секретия провоспалительных цитокинов клетками, участвующими в регенерации костной ткани // **Гены и Клетки.** – 2019. – Т. XIV, Приложение. – С. 269–270.

26. Юрова К.А., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Мелашенко Е.С., Мелашенко В.В., Шуныкин Е.О., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Чебодаева В.В., Иванов П.А., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Влияние 3D-матрикса, имитирующей регенерирующую костную ткань, на дифференцировочный потенциал мультипотентных мезенхимных стромальных клеток // **Гены и Клетки**. – 2019. – Т. XIV, Приложение. – С. 269.
27. Юрова К.А., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Мелашенко В.В., Шуныкин Е.О., Шаркеев Ю.П., Комарова Е.Г., Чебодаева В.В., Иванов П.А., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Оценка морфологического состояния мультипотентных мезенхимных стромальных клеток при культивировании в присутствии трехмерных матрикса, имитирующего минеральное вещество регенерирующей костной ткани // **Гены и Клетки**. – 2019. – Т. XIV, Приложение. – С. 268.
28. Юрова К.А., Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Тодосенко Н.М., Шаркеев Ю.П., Мелашенко В.В., Мелашенко Е.С., Иванов П.А., Шуныкин Е.О., Хлусов И.А. Влияние 3D-матрикса, имитирующего минеральное вещество регенерирующей костной ткани, на функциональную активность лимфоцитов *in vitro* // Сборник трудов XVIII Международной конференции по химии и физикохимии олигомеров. Т.2, Черноголовка: ИПХФ РАН. – 2019. – С. 179–180.
29. Юрова К.А., Литвинова Л.С., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Тодосенко Н.М., Шаркеев Ю.П., Мелашенко В.В., Мелашенко Е.С., Иванов П.А., Шуныкин Е.О., Хлусов И.А. Роль 3D-матрикса, имитирующего минеральное вещество регенерирующей костной ткани, в формировании гемопоэтических ниш, обеспечивающих васкуляризацию костной ткани // Сборник трудов XVIII Международной конференции по химии и физикохимии олигомеров. Т.2, Черноголовка: ИПХФ РАН. – 2019. – С. 164–165.
30. Malashchenko V., Litvinova L., Shunkin E., **Yurova K.**, Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Todosenko N., Melashchenko E., Khlusov I. Jurkat cell activity regulation upon co-cultivation with MSC in the presence of a three-dimensional matrix with calcium phosphate coating // Abstract book «Future of biomedicine Conference». – 2019. – P. 39–40.
31. 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).
32. 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).
33. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Мелашенко В.В., Норкин И.К., Иванов П.А., Хлусов И.А., Шуныкин Е.О., Тодосенко Н.М., Мелашенко 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).
34. Litvinova L.S., Malashchenko V.V., Shunkin E.O., Shupletsova V.V., Khaziakhmatova O.G., **Yurova K.A.**, Melashchenko E.S., Khlusov I.A., Komarova E.G., Chebodaeva V.V., Sharkeev Y.P. Multilevel calcium phosphate coating: A model of bone-like topography for osteoimmunology // **AIP Conference Proceedings**. – 2020. – 2310 (1). – № 020184. (WoS, Scopus, SJR – 0,164).
35. **Юрова К.А.**, Мелашченко Е.С., Хазиахматова О.Г., Мелашченко В.В., Мелашченко О.Б., Шуныкин 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).
36. **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).
37. Иванов П.А., **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Щуплецова В.В., Мелашченко В.В., Шуныкин 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).
38. Литвинова Л.С., **Юрова К.А.**, Щуплецова В.В., Газатова Н.Д., Хазиахматова О.Г., Мелашченко В.В., Шуныкин Е.О., Тодосенко Н.М., Мелашченко 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).
39. **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Мелашченко В.В., Шуныкин Е.О., Мелашченко 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).
40. **Yurova K.A.**, Litvinova L.S., Khlusov I.A. Development of titanium implants with a rough calcium phosphate surface to control the morphofunctional state of stem cells // **Key Engineering Materials**. – 2021. – Т. 887. – С. 40–45.
41. 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).
42. Ivanov P.A., **Yurova K.A.**, Khaziakhmatova O.G., Shupletsova V.V., Shunkin E.O., Malaschenko V.V., Norkin I.K., Khlusov I.A., Litvinova L.S. Comparative analysis of the features of the formation of the extracellular matrix of bone tissue in 2D

and 3D models of in vitro cultivation // **AIP Conference Proceedings**. – 2022. – V. 2467. – С. 070059. (WoS, Scopus, SJR – 0,164).

43. **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Норкин И.К., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Особенности формирования внеклеточного матрикса костной ткани в 2D- и 3D- моделях культивирования in vitro // В сборнике докладов: VII Съезд физиологов СНГ, Сочи. – 2022. – С. 95.

44. **Юрова К.А.**, Норкин И.К., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Мелашенко 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; IF РИНЦ – 0,225).

45. **Юрова К.А.**, Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Мелашенко О.Б., Лигатюк Д.Д., Иванов П.А., Хлусов И.А., Литвинова Л.С. Остеодифференцировочный потенциал смешанной культуры ММСК и мононуклеарных клеток крови при сокультивировании in vitro в присутствии трехмерного искусственного матрикса, имитирующего регенерирующую костную ткань // Сборник материалов; под ред. М.В. Белоусова. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2023. – С. 202–205.

### **Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендуется к защите**

Диссертационная работа Юровой К.А. соответствует паспорту научной специальности 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки): направлениям исследований – п.10: Изучение закономерностей цито- и гистогенеза, клеточной дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации тканей, а также, регуляции этих процессов; п. 14: Изучение молекулярных, иммунологических, цитохимических и физиологических аспектов жизненного цикла клеток при экспериментальных (в том числе повреждающих) воздействиях. Изучение пролиферации клеток, старения и клеточной гибели; п. 18: Энергетика клетки, регуляция редокс-статуса клетки. Молекулярные, иммунологические и физиологические аспекты изучения клеток многоклеточных и одноклеточных организмов в норме и патологии; п.22: Разработка и применение новых экспериментальных моделей и методов гистотехнологии, культивирования клеток,

цитологической диагностики, иммуноцитохимии, микроскопии, компьютерной морфометрии, цифрового анализа изображений, методов молекулярно-генетического анализа индивидуальных клеток, а также, других методов, необходимых для проведения исследований в области клеточной биологии.

Диссертация Юровой К.А. на тему: «Кооперация стромальных стволовых и иммунных клеток на *in vitro* модели регенерации костной ткани» по специальности 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки) представляет собой научно-квалификационную работу, посвященную выявлению клеточных и молекулярных аспектов, определяющих формирование эффективной кооперации стромальных стволовых и неприлипающих иммунных клеток крови человека на *in vitro* модели регенерации костной ткани.

Диссертация Юровой Кристины Алексеевны «Кооперация стромальных стволовых и иммунных клеток на *in vitro* модели регенерации костной ткани», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение научной проблемы, посвященной изучению новых гуморальных и клеточных механизмов физиологической регенерации тканей в трехмерном формате. Полученные результаты представляют научный интерес для клеточной биологии и смежных специальностей. Работа полностью соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

