

## ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

Я, Малашичева Анна Борисовна, являюсь научным руководителем Семеновой Дарьи Сергеевны. Семенова Д.С. подготовила к защите диссертацию на тему «Молекулярно-генетические механизмы в основе процессов остеогенеза» по научной специальности 1.5.22 – Клеточная биология.

Дарья Сергеевна выполнила под моим руководством бакалаврскую и магистерскую квалификационные работы с лаюоратории Молеклярной кардиологии НМИЦ им. Алмазова и лаборатории Регенеративной биомедицины ИНЦ РАН.

Дарья успешно работает в области в области молекулярной и клеточной биологии и завершила свой диссертационный проект «Молекулярно-генетические механизмы в основе процессов остеогенеза». Работа посвящена важной проблеме – изучению механизмов остеогенной дифференцировки клеток. Механизмы, являющиеся ключевыми и решающими в осуществлении патологических процессов, контролирующих развитие кальцификации сосудов и мягких тканей в организме человека, во-многом имеют сходство с физиологическим формированием костной ткани скелета во время эмбрионального развития, а также в постнатальном периоде при регенерации. Оссификация – процесс создания и развития нового костного материала. Кальцификация тканей является процессом, посредством которого соли кальция накапливаются в тканях, что заставляет их затвердевать. Многие из основных игроков, контролирующих процессы кальцификации сосудов (моноциты, факторы транскрипции, BMP и т. д.), также являются регуляторами формирования костной ткани скелета.

На сегодняшний день мнение о пассивном процессе дегенерации, лежащем в основе развития кальцификации сосудов и оссификации мягких тканей, сменилось на наличие динамического сложно-регулируемого клеточно-молекулярного патологического процесса, который приводит к описываемому дефекту. Кальцификация сосудов развивается в ответ на хронические воспалительные стимулы, которые в изобилии присутствуют в организме людей, страдающих диабетом, гипертонией, гиперлипидемией и хронической болезнью почек. Механизмы оссификации сосудов все еще находятся на стадии исследования, но, как было показано, они варьируют в зависимости от лежащих в основе данной патофизиологии процессов кальцификации, предшествующих оссификации тканей.

Существует два основных пути, посредством которых в организме осуществляется формирование костной ткани: формирование эндохондральной кости, которое включает хондрогенез и развитие хрящевого промежуточного продукта, а также внутримембранное формирование кости. Оно прогрессирует от прямой дифференцировки мезенхимных стволовых клеток в остеобласти, которые формируют кость.

Кальцификация артерий является активным процессом, контролируемым клетками, которые способствуют оссификации посредством экспрессии остеогенных факторов роста, белков матрикса и других молекул, ассоциированных с формированием кости, которые обычно экспрессируются остеобластами в костной ткани. Гипотезы происхождения остеобласто-подобных клеток при кальцификации сосудов весьма противоречивы, но одна из распространенных версий заключается в том, что эти клетки происходят из самой стенки сосуда. Кальцифицирующиеся клетки клапана инициируют образование ткани, подобной кости, посредством внутримембранный оссификации, эндохондральная оссификация также способствует этому, хоть и в меньшей степени. По-видимому, данный процесс опосредуется продукцией BMP2 и BMP4 наравне с остеопонтином, остеокальцином и остеонектином.

В местах оссификации также было установлено наличие резорбирующих кость остеокласто-подобных клеток. Поэтому, аналогично ортотопическому формированию кости, оссификация сосудов, вероятно, является активным процессом, который включает в себя непрерывное ремоделирование тканей. Таким образом, эти данные показывают, что ремоделирование клапана и его кальцификация происходят путем активации про-кальцифицирующих клеточных и молекулярных процессов, во-многом сходных с процессами, протекающими во время физиологического образования костной ткани скелета.

Существует множество исследований, подтверждающих глобальную роль сигнального пути Notch в регуляции пролиферации, дифференцировки и самообновлении стволовых клеток во множестве типов тканей, в том числе и в костной. Notch принимает ключевое участие в развитии и регенерации костей скелета. Кроме того, он особенно важен во время развития и поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы. Спектр прямых мишений Notch является весьма широким и тканеспецифичным. Результат активации Notch зависит от типа клеток и контекста, обеспечиваемого множеством возможных вариантов комбинаций рецепторов и лигандов, которые трансдуцируют различные биологические эффекты. Существует

множество свидетельств того, что сигнальный путь Notch может играть важную роль именно во взрослом сердце, а также описано ключевое участие этого сигнального пути в патогенезе кальцификации аортального клапана. Гены и кодируемые ими белки, принимающие участие в продвинутых стадиях остеогенной дифференцировки, как при эктопической оссификации, так при формировании костной ткани скелета относятся к семействам WNT, BMP и RUNX, которые в свою очередь, во многом, тем или иным образом находятся под контролем и регуляцией сигнального пути Notch.

Расшифровка механизмов, управляющих остеогенной дифференцировкой как в норме, так и при патологической кальцификации важна с точки зрения возможности управления этой дифференцировкой – для предотвращения эктопической остеотрансформации клеток и минерализации тканей при различных патологических состояниях, или же напротив – для возможности способствовать наиболее эффективной регенерации костной ткани.

Дарья увлеченно и много работает, предлагает свои идеи и успешно справляется с поставленными задачами. За 8 лет работы в лаборатории Дарья выросла в надежного научного сотрудника и методически, и интеллектуально. Она входит в число основных исполнителей в грантах РФФИ 19-315-90051, РФФИ 17-04-01318, РФФИ 18-34-00277, РФФИ 19-29-04082, РНФ 19-74-00092, РНФ 18-14-00152. Результаты ее работы, в том числе и в соавторстве с другими коллегами, были представлены на российских и международных конференциях в 8 тезисах. По результатам работы выпущено 18 статей с соавторством Дарьи; находятся на этапе рецензирования еще три статьи на английском языке с первым авторством Дарьи Семеновой.

Считаю, что Дарья Сергеевна Семенова достойна быть кандидатом биологических наук.

Доктор биологических наук, зав. лабораторией

Регенеративной биомедицины ИНЦ РАН

Малашихова Анна Борисовна

15.08.2022

*Julia*

Подпись руки  
Малашихова А.Б.  
Заверяю  
В.э.з. кандидатом

*Дарья*

