

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию

Семеновой Дарьи Сергеевны

на тему: «Молекулярно-генетические механизмы в основе процессов остеогенеза», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности

1.5.22. Клеточная биология

Актуальность исследования: диссертационное исследование посвящено изучению механизмов, управляющих остеогенной дифференцировкой в норме и при патологической кальцификации. Понимание этих механизмов может быть основой для разработки путей управления эктопической трансформации клеток сосудов и мягких тканей при различных патологических процессах, что в условиях старения населения и ведущей роли патологии сердечно-сосудистой системы, как причины летальности, имеет высокую социальную значимость. Кроме того, знание механизмов остеогенеза может помочь с разработкой методов стимуляции регенерации костной ткани скелета, к примеру, при переломах, ложных суставах, при остеопорозе.

Научная новизна. Автор впервые показала, что даже при совместной инкубации в отсутствие остеогенной среды эндотелиальные клетки за счет активации сигнального пути Notch индуцируют остеогенную дифференцировку в гладкомышечных клетках аорты, однако, чрезмерная активация передачи сигналов Notch, вызывает апоптоз в культуре мезенхимных стволовых клеток (МСК), а также снижает остеогенную дифференцировку в клетках. Установленные различия в способности к остеогенной дифференцировке МСК жировой ткани здоровых добровольцев и больных с кальцинированным аортальным стенозом имеют важное значение для исследователей, занимающихся клеточной биологией, т.к. демонстрируют, что результаты, получаемые в экспериментах *ex vivo* могут зависеть не от условий культивирования, а от исходного состояния

PK № 33-06-41 от 10.04.2023

организма донора, что может оказать существенное влияние на планирование исследований в области клеточной биологии в целом.

Общая характеристика работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений, общим объемом – 138 страниц машинописного текста. Список литературы включает 114 источника.

Во введении отражена актуальность выбранной темы диссертационного исследования, корректно сформулированы цели и задачи работы, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертации представлен аналитический обзор научных публикаций по механизмам патологической и физиологической кальцификации тканей, который демонстрирует схожесть регуляции этих процессов и раскрывает нерешенные задачи, которые легли в основу диссертационного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, в ходе которого были проведены эксперименты на клеточных культурах мезенхимных стволовых клеток жировой ткани, выделенных от здоровых доноров и пациентов с кальцификацией аортального клапана, культур гладкомышечных клеток (SMC), эндотелиальных клеток аорты человека (НАЕС) и интерстициальных клеток аортального клапана человека (VIC). В целом, материал и объем экспериментов, методология, использованные методы исследования соответствовали поставленным цели и задачам, позволяя решать их на современном уровне.

Третья глава посвящена представлению и обсуждению полученных результатов диссертационного исследования, исходя из поставленных задач. В ходе проведения исследования автор показала, что тонкая настройка

интенсивности активации сигнального пути Notch является важным фактором и инструментом для стимулирования физиологически адекватной остеогенной дифференцировки. Кроме того, проведенное исследование впервые подтвердило наличие дозозависимого эффекта Notch на остеогенные процессы. Изучение стимуляции активности Notch позволило автору сделать заключение, что именно начальный уровень сигнала Notch может иметь решающее значение для дальнейшего направления клеточной культуры в сторону остеогенной дифференцировки. В представленной работе показано преимущество Jag1 в возможности регуляции силы и точности сигнала в системе сокультивирования клеток в сравнении с эффектами NICD.

Поставленная в работе цель и конкретные задачи достигнуты. Достоверность подтверждения научных положений определяется большим количеством экспериментов, выполненных на клеточных культурах, выделенных из биологического материала здоровых людей и больных с наличием очагов патологической оссификации тканей. По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, индексируемых системами WoS и/или Scopus. Полученные результаты неоднократно представлялись на конференциях различного уровня.

К замечаниям по работе можно отнести формирование списка сокращений не по алфавитному порядку, что несколько затрудняет поиск необходимых терминов, а также небольшое количество опечаток в тексте.

При прочтении работы возник следующий **вопрос**:

Что может быть причиной установленных различий в торможении остеогенной дифференцировки МСК жировой ткани, выделенных пациентов с кальцинированным аортальным стенозом, в сравнении с культурой клеток, полученных от здоровых доноров?

Заключение.

Диссертационное исследование Д.С. Семеновой выполнено на высоком методическом уровне и является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития современных технологий клеточной биологии.

Диссертация Семеновой Дарьи Сергеевны на тему: «Молекулярно-генетические механизмы в основе процессов остеогенеза», соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Семенова Дарья Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.22. – Клеточная биология.

Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент
заведующая научным отделением
профилактики и лечения раневой инфекции
ФГБУ «НМИЦ ТО им.Р.Р. Вредена»
Минздрава России



С.А. Божкова

05 апреля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации
195427, Россия, г. Санкт-Петербург
ул. Академика Байкова, 8.
Телефон: +7 (812) 670-95-18.
E-mail: info@rniito.ru

