ОТЗЫВ

Председателя диссертационного совета Гамбаряна Степана Петровича 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

Диссертация Дарьи Сергеевны Семеновой на 71 страницах на русском и 67 страницах на английском языках. По результатам работы опубликовано 11 работ: 3 научных статьи в журналах, индексируемых системами WoS и/или Scopus, а также 8 публикаций в материалах международных и всероссийских конференций. Материал работы проиллюстрирован 16-ю рисунками, в списке литературы присутствуют 114 источников. Диссертация состоит из Введения, 4 глав (в том числе Глава 4. Заключение), Выводы, Список сокращений и Список литературы.

Во Введении четко обозначены актуальность работы, цель исследования, 6 конкретных задач и положений, которые автор выносит на защиту. В этом же разделе уделено внимание новизне результатов работы, а также теоретическому и практическому значению проведенного исследования, перечислены опубликованные статьи и целая серия докладов, сделанных по материалам работы. Очевидно, что личный вклад автора явился определяющим в этой работе.

Глава 1, «Обзор литературы» занимает 13 страниц и содержит 4 подраздела. В этой главе автор проводит сравнение между процессами, лежащими в основе физиологического образования костной ткани, а также механизмами, обуславливающими развитие патологической кальцификации тканей сердца и сосудов. В первом подразделе описываются общие механизмы процессов остеогенеза. Далее описывается происхождение клапана аорты, характеристики данной структуры. После чего два заключительных подраздела первой главы посвящены анализу существующих данных о механизмах инициации и развития кальцификации тканей. Большая роль в этих процессах отводится сигнальному пути Notch.

Следует отметить, что глава написана на основе анализа большого числа литературных источников, включая самые современные публикации, хорошо структурирована, читается легко и с большим интересом.

Глава 2 посвящена описанию материала исследования и примененных в нем методов. Изложенный здесь материал свидетельствует о высокой профессиональной квалификации диссертанта и владении им методов важнейших для современных исследований в области молекулярной и клеточной биологии. В работе использован

целый комплекс разнообразных методов и подходов для расшифровки триггерных механизмов остеогенной дифференцировки клеток. В работе использовали 4 различных типа клеточных культур. Был применен метод лентивирусной трансдукции клеток, что позволяет влиять на экспрессию тех или иных компонентов сигнального пути Notch. Для исследования межклеточных коммуникаций проводили совместное культивирование клеточных культур с последующей сепарацией разных типов клеток. Для оценивания прохождения остеогенной дифференцировки клетки окрашивали на щелочную фосфатазу и ализариновым красным. Проводили анализ активности промотера. Оценивали уровень апоптоза в клетках. С помощью ПЦР в реальном времени анализировали уровни экспрессии различных генов, связанных с остеогенной дифференцировкой и активностью сигнального пути Notch.

Глава 3 объединяет результаты исследования и их обсуждение. В рецензируемой работе такое объединение представляется логически оправданным. Глава подразделена на три части. В первой части приведены и обсуждены все результаты, полученные при исследовании того, обладают ли MSC жировой ткани пациентов с тяжелой кальцификацией аортального клапана потенциалом и предрасположенностью к остеогенной дифференцировке. Вторая часть работы посвящена изучению проостеогенных стимулов при сокультивировании эндотелиальных клеток аорты человека с гладкомышечными клетками аорты человека. Заключительный подраздел третей главы направлен на изучение того, как различные компоненты сигнального пути Notch влияют на остеогенную дифференцировку и остео потенциал мезенхимных стволовых клеток, полученных из жировой ткани.

Глава 4 «Заключение» посвящена подведению итогов всестороннего изучения механизмов, опосредующих и регулирующих процессы индукции и поддержания остеогенно дифференцировки, как в норме, так и при различных патологиях, связанных с развитием эктопической кальцификации тканей. Поняв основные механизмы, играющие ключевые роли в этих процессах, мы сможем управлять и регулировать процессы остеогенной дифференцировки в организме человека. Этот раздел еще раз демонстрирует профессиональную зрелость диссертанта.

Выводы не дублируют Заключение, они соответствуют решаемым в диссертации задачам, хорошо сформулированы и адекватны результатам проведенного исследования.

В целом, впечатление о рецензируемой диссертации очень хорошее. Она выполнена на высоком международном уровне, оригинальность и достоверность полученных данных, а также обоснованность сделанных в работе выводов сомнений не вызывает. Текст диссертации четко структурирован, стилистически хорошо написан,

содержит очень мало опечаток.

В ходе прочтения работы возникли следующие мелкие замечания и вопросы:

1. Стр. 5. «Кальцифицирующиеся клетки клапана» - какого клапана? Надо точнее указывать. До этого отмечались только сосуды.
2. Стр. 7. «Не многие лаборатории в мире имеют столь широкий доступ к биологическому материалу, полученному от людей, поэтому данное исследование имеет преимущество и особый интерес.» То, что не многие лаборатории имеют доступ не может служить особым преимуществом.
3. Стр. 20. «1.4. Роль сигнального пути Notch в процессах остеогенной дифференцировки клеток» В Данном разделе приводятся довольно общие сведения и ссылаться на свою экспериментальную работу не совсем правильно. Можно было бы сослаться на обзорные работы. В ссылке необходимо уточнить год 2019 или 2020?
4. Стр. 29, 33, 34. Ссылка «(A et al., 2018). ?
5. Стр. 35. бОльшим.
6. Какие существуют подходы к подавлению активности сигнального пути Notch в клетках и как это может влиять на остеогенную дифференцировку клеток?

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.

Председатель диссертационного совета

Доктор биологических наук, С.П. Гамбарян

Дата: 10 Апреля, 2023 г.