

## ОТЗЫВ

Члена диссертационного совета Парфеновой Елены Викторовны на диссертационную работу Докшина Павла Михайловича на тему: «Notch-зависимые механизмы функциональной регуляции мезенхимных клеток сердца при остром инфаркте и пороках развития», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.22 – Клеточная биология.

Диссертационная работа Докшина Павла Михайловича представляет собой фундаментальное исследование, направленное на изучение роли сигнального пути Notch в регуляции свойств мезенхимных клеток сердца в условиях острого гипоксического стресса и патологического ремоделирования миокарда. Тема актуальна как с точки зрения понимания молекулярных механизмов регенерации тканей, так и в контексте перспектив применения полученных данных для разработки новых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Диссертация объемом 149 страниц содержит 45 рисунков и 7 таблиц, которые наглядно иллюстрируют результаты исследований. Работа включает введение, три главы, заключение, выводы, список сокращений и литературы, а также широкий список использованных источников, насчитывающий 229 наименований.

**Во введении** автор убедительно обосновал актуальность исследования, четко сформулировал цель работы, задачи, выносимые на защиту положения, а также научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

**Глава 1** представляет собой обзор литературы, в котором автор подробно анализирует современные данные о роли сигнального пути Notch в развитии и патологии. Рассматриваются вопросы взаимодействия Notch с другими сигнальными путями, включая BMP, их участие в процессах дифференцировки, миграции и пролиферации клеток. Особое внимание уделено эндотелиально-мезенхимному переходу, который играет ключевую роль в патологическом ремоделировании миокарда, а также механизмам клеточного ответа на гипоксию.

**Глава 2** посвящена описанию материалов и методов исследования. Автор демонстрирует владение современными молекулярно-биологическими подходами, включая использование лентивирусных векторов, анализ экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени, секвенирование РНК, окрашивание клеток на специфические маркеры, а также работу с клеточными культурами мезенхимных клеток сердца и их сокультивирование с эндотелиальными клетками. Описание методической части подтверждает высокий уровень профессиональной подготовки автора.

**Глава 3** объединяет результаты исследования и их обсуждение. Автор детально рассматривает влияние активации сигнального пути Notch на пролиферацию, миграцию и дифференцировку мезенхимных клеток сердца, особенно в условиях гипоксии. В работе впервые показано, что взаимодействие Notch с BMP усиливает эндотелиально-

мезенхимный переход. Также представлены данные о значении Notch в условиях развития пороков сердца, таких как тетрада Фалло.

**Заключение** обобщает результаты работы, четко сформулированы выводы, соответствующие поставленным задачам, а также представлены рекомендации для дальнейших исследований.

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 7 статей индексируются в международных базах данных Scopus/WoS. Материалы исследования были представлены на 13 российских и международных конференциях, что подчеркивает высокий уровень апробации полученных результатов.

Работа отличается актуальностью, новизной и теоретической глубиной, а также имеет прикладное значение для разработки новых методов терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Замечания и предложения по работе**

1. На стр. 45 упоминается кардиогенный потенциал мезенхимных клеток сердца. Однако остается вопрос: если эти клетки не порождают кардиомиоциты, каков их вклад в восстановление миокарда?
2. В разделе 3.1.10 не раскрыты подробности о дозозависимом эффекте гипоксии на активацию Notch. Какие молекулярные механизмы могут регулировать этот процесс?
3. В работе рассматриваются клетки как крысы, так и человека. Однако отсутствует обсуждение возможных различий между этими моделями. Было бы полезно уточнить, насколько сопоставимы результаты этих экспериментов.

Диссертация Павла Михайловича Докшина является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития регенеративной медицины и молекулярной биологии. Диссертация соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, установленным приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» и рекомендована к защите с СПбГУ.

Член диссертационного совета,  
член-корреспондент РАН, профессор,  
доктор медицинских наук



Е.В. Парфёнова

Дата: 18 Ноября, 2024 г.