

ОТЗЫВ
на диссертацию Бородкиной Александры Васильевны на тему

«МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОТВЕТОВ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС»,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология.

Стабильность генома имеет решающее значение для выполнения клетками разных типов их биологической роли в целом. Нарушение репарационных способностей клеток наблюдается в ходе старения, и нарушение равновесия между процессами повреждения и репарации ДНК лежит в основе одной из обоснованных теорий старения. Тонкие молекулярные механизмы, лежащие в основе модуляции старения клеток свободными радикалами и репарации ДНК до сих пор остаются малоизученными. И тем более ценны любые сведения об этих механизмах в отношении к стволовым клеткам, в том числе соматическим. В результате, диссертационная работа А.В.Бородкиной имеет высокую актуальность.

Целью работы являлось исследование молекулярных механизмов ответов эндометриальных стволовых клеток человека (ЭМСК) на окислительный стресс. Для решения поставленных задач, автором был использован вполне адекватный спектр современных методов из арсенала клеточных технологий. В качестве модели, автором использованы эндометриальные стволовые клетки, - весьма перспективные для использования в качестве субстрата заместительной клеточной терапии многих заболеваний, а также эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) человека. Обращает на себя внимание превосходный дизайн ключевых экспериментов, и большой объём проделанной работы. Сделанные автором выводы выглядят весьма сбалансировано, и хорошо отражают ключевые результаты исследования.

Автором было впервые показано, что ЭМСК характеризуются чрезвычайно высокой устойчивостью к окислительному стрессу, тогда как ЭСК демонстрируют высокую чувствительность к стрессу; что в популяции ЭСК в ответ на разные дозы H_2O_2 индуцируется быстрый и мощный апоптоз, который является преимущественной реакцией клеток на окислительный стресс, и напротив, апоптоз инициируется в части популяции ЭМСК только при действии H_2O_2 в очень высоких дозах и характеризуется значительно более медленной динамикой; что в обоих типах стволовых клеток индукция апоптоза опосредована активацией каспаз-8 и -3; что ЭМСК подвергаются преждевременному старению в условиях субцитотоксического окислительного стресса; что процесс инициации старения в ЭМСК опосредован активацией ответа на повреждение ДНК, приводящего к блоку клеточного цикла через ATM/Chk2/p53/p21/Rb сигнальный путь, а процесс стабилизации связан с повышением продукции эндогенных АФК за счет увеличения функциональной активности митохондрий в «стареющих» клетках и поддержания ответа на повреждение ДНК в постоянно активном состоянии.

Результаты проведенных автором исследований опубликованы в 4 журнальных статьях (2 иностранных и 2 отечественных), представлены на нескольких всероссийских и международных конференциях.

В целом, диссертационное исследование А.В.Бородкиной, несомненно, вносит ценный вклад в расширение имеющихся представлений о молекулярных механизмах, лежащих в основе клеточного ответа на окислительный стресс, инициации и развитии старения, продукции эндогенных (внутриклеточных) активных форм кислорода (АФК), что не только имеет фундаментальное значение, но в дальнейшем может лечь в основу исследований прикладного характера, - в потенциале применимых в том числе в клинической практике. Диссертационная работа А.В.Бородкиной оставляет весьма благоприятное впечатление: очевидно, что по качеству и объёму выполненной

экспериментальной работы и глубине проведенного анализа полученных результатов она заметно превосходит отечественный уровень диссертационных работ. К диссертационной работе А.В.Бородкиной имеются замечания лишь терминологического и редакторского характера, которые отнюдь не снижают ценности диссертационной работы.

По актуальности, научной новизне и объёму проведённых исследований диссертация Бородкиной Александры Васильевны «Молекулярные механизмы ответов эндометриальных стволовых клеток человека на окислительный стресс» является научной квалификационной работой и соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. №842, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям, выдвигаемым на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а автор заслуживает присвоения искомой степени по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология.

Менеджер центра исследований и разработок
компании «АстраЗенека Фармасьютикалз»,

доктор медицинских наук
Анисимов Сергей Владимирович


197110 Санкт-Петербург,
ул. Барочная, д. 10, корпус 1, офис 105

Тел. (812) 346-7909
Факс (812) 346-7940
<http://www.astrazeneca.ru>



СВЕДЕНИЯ

Об авторе отзыва по кандидатской диссертации Бородкиной Александры Васильевны на тему
 «Молекулярные механизмы ответов эндометриальных стволовых клеток человека на окислительный стресс»
 по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Фамилия, имя, отчество	Место основной работы, должность	Ученая степень, звание, шифр специальности	Основные научные труды
Анисимов Сергей Владимирович	АстраЗенека Фармасьютикалз, Менеджер центра исследований и разработок	Доктор медицинских наук, 14.01.30 – геронтология и гериатрия; 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология	<u>Анисимов С.В.</u> Клеточная терапия болезни Паркинсона. Издательство Н.-Л., 2014 г. 320 с. <u>Anisimov S.V., Morizane A., Correia A.S.</u> Risks and mechanisms of oncological disease following stem cell transplantation. (2010) Stem Cell Reviews and Reports 6: (3): 411-424. <u>Anisimov S.V., Christophersen N.S., Correia S.A., Li J.Y., Brundin P.</u> "NeuroStem Chip": a novel highly specialized tool to study neural differentiation pathways in human stem cell. (2007) BMC Genomics 8: (1): 46. <u>Anisimov S.V., Correia A.S., Li J.Y., Brundin P.</u> Being realistic about human embryonic stem cell-based therapy of Parkinson's disease. Chapter in: Parkinson's Disease and Movement Disorders. 5th Edition, edited by J.J.Jankovic, E.Tolosa. (2006) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA; pp. 642-652. <u>Brederlau A., Correia A.S., Anisimov S.V., Elmi M., Paul G., Roybon L., Morizane A., Bergkvist P., Riebe I., Nannmark U., Carta M., Hanse E., Takahashi J., Sasai Y., Funa K., Brundin P., Eriksson P.S., Li J.Y.</u> Transplantation of human embryonic stem cell-derived cells to a rat model of Parkinson's disease: effect of in vitro differentiation on graft survival and teratoma formation. (2006) Stem Cells 24: (6): 1433-1440. <u>Anisimov S.V.</u> A large-scale screening of the

			normalized mammal mitochondrial gene expression profiles. (2005) Genetical Research 86: (2): 127-138.
--	--	--	---

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз
 197110 Санкт-Петербург,
 ул. Барочная, д. 10, корпус 1, офис 105
 Тел. (812) 346-7909
 Факс (812) 346-7940
<http://www.astrazeneca.ru>