

## 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.

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) являются плюрипотентными и обеспечивают развитие всего организма. Стволовые клетки взрослого организма, так называемые резидентные стволовые клетки, несут ответственность за развитие новых тканей, восстановление и регенерацию поврежденных тканей и органов. Оба типа клеток самовозобновляются *in vitro* и могут размножаться в культуре в течение длительного времени. И эмбриональные, и взрослые стволовые клетки должны иметь механизмы, обеспечивающие их генетическую стабильность. Понимание этих механизмов важно так как, в конечном счете, неспособность клетки противостоять стрессу, в особенности генотоксическому, лежит в основе возникновения многих заболеваний человека. В этой связи тема диссертационной работы Александры Васильевны Бородкиной, посвящённая изучению реакции стволовых клеток человека на окислительный стресс, представляется чрезвычайно интересной и актуальной.

Целью работы являлось исследование молекулярных механизмов ответов эндометриальных стволовых клеток человека (ЭМСК) на окислительный стресс. Для решения поставленных задач в работе был использован спектр современных методов, включая проточную цитофлуориметрию, анализ апоптоза, оценку уровней внутриклеточных АФК и параметров митохондрий, а также анализ экспрессии генов на различных уровнях.

В работе впервые показано, что ЭМСК характеризуются чрезвычайно высокой устойчивостью к окислительному стрессу, тогда как ЭСК демонстрируют высокую чувствительность к стрессу; установлено, что большая часть популяции ЭСК быстро подвергается апоптозу в ответ на действие  $H_2O_2$  в широком диапазоне концентраций. Напротив, апоптоз инициируется лишь в небольшой части популяции ЭМСК при действии  $H_2O_2$  в высоких дозах и характеризуется значительно более медленной динамикой. Впервые обнаружено, что в обоих типах стволовых клеток индукция апоптоза опосредована активацией каспаз-8 и -3.

Впервые продемонстрировано, что ЭМСК подвергаются преждевременному старению в условиях сублетального окислительного стресса. Также впервые исследован молекулярный механизм, лежащий в основе инициации и стабилизации стресс-индуцированного старения ЭМСК. Показано, что процесс инициации старения в ЭМСК опосредован активацией ответа на повреждение ДНК, приводящего к блоку клеточного цикла через АТМ/Chk2/p53/p21/Rb сигнальный путь. Впервые показано участие ASK1/p38/MARKK-2/Rb пути в инициации и развитии старения, а также в регуляции продукции внутриклеточных АФК.

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

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.

Анна Борисовна Малашичева, к.б.н.  
зав. НИЛ Молекулярной кардиологии  
ФГБУ СЗФМИЦ  
ул. Аккуратова, д.2  
197341 Санкт-Петербург

10 февраля 2015 г.

