

### ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Гордеевой Ольги Фёдоровны

### “Закономерности нормального и патологического развития плюрипотентных стволовых и тератокарциномных клеток млекопитающих”

представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук.

Специальность **03.03.04.** – клеточная биология, цитология, гистология.

Клеточная терапия и тканевая инженерия – два недавно возникших медико-биологических направления, использующие плюрипотентные стволовые клетки и имеющие конечной целью поддержание здоровья и улучшение качества жизни человека. Современные модели регуляции плюрипотентного состояния клеток предполагают координированную экспрессию ключевых транскрипционных факторов, подавляющих клеточную дифференцировку или конкуренцию между многочисленными транскрипционными факторами, необходимыми для возникновения в процессе дифференцировки различных клеточных типов. Разработка новых экспериментальных подходов для исследования молекулярных механизмов регулирующих пролиферацию плюрипотентных клеток и их дифференцировку в различные типы клеток в культуре, а также устойчивость к различным ДНК повреждающим воздействиям, представляется чрезвычайно актуальной. В этом контексте, разработка безопасных технологий клеточной терапии, на базе стандартизированных технологий поддержания, мониторинга и диагностики идентичности плюрипотентных клеток в экспериментальных условиях *in vitro* представляются чрезвычайно важными и в высшей степени клинически востребованными. Поддержание плюрипотентного состояния подразумевает использование условий, необходимых для подавления процессов дифференцировки, а также для дискриминации дифференцированных и недифференцированных клеток в гетерогенных популяциях дифференцирующихся клеток, способствующих последующей избирательной элиминации остаточных недифференцированных плюрипотентных клеток.

Гордеевой О.Ф. проведен широкий ряд исследований на плюрипотентных стволовых клетках человека и мыши из нормальных и опухолевых тканей, целью которых являлось установление закономерностей в молекулярных и клеточных механизмах самообновления, дифференцировки и морфогенеза. Полученные уникальные результаты позволили автору не только подтвердить результаты ранее проведённых исследований, но и получить совершенно новые научные знания в этой области.

Во-первых, автор показала, что относительные уровни экспрессии генов Oct4/OCT4 и Ddx4/DDX4 могут служить индикаторами базового статуса плюрипотентности клеток человека. Кроме того, ей удалось убедительно продемонстрировать, что специфические профили экспрессии раково-тестикулярных антигенов в нормальных плюрипотентных и опухолевых клетках могут быть использованы для выявления трансформированных клеток в культурах, в целях их последующей элиминации из смешанной популяции. Исследования баланса процессов самообновления и дифференцировки позволили автору выявить роль экзогенных факторов *ActivinA/Nodal/Lefty/Smad2/3* как усилителей поддержания недифференцированного состояния плюрипотентных клеток, действующих через ослабление влияния эндогенных *BMP/Smad1/5/8*

сигнальных путей, стимулирующих дифференцировку. Далее, автором также убедительно показано, что нарушение баланса между пролиферацией и дифференцировкой в популяциях тератокарциномных клеток человека и мыши в культуре обусловлено снижением активности факторов сигналинга *TGFbeta* и усилением активности в *PI3K/Akt*- и *MEK/ERK* - сигнальных путях. Относительно инициации *in vivo* опухолей плюрипотентными стволовыми клетками и нуллипотентными тератокарциномными клетками человека и мыши и их последующей прогрессии, то определяющими факторами, по мнению автора, являются сайты имплантации клеток и статус иммунной системы мыши-реципиента. В результате, автором разработана 3D-модель дифференцировки плюрипотентных клеток млекопитающих *in vitro* с использованием условий поддерживающих формирование эмбрионидных тел, которая позволяет исследовать не только механизмы раннего развития млекопитающих, но также и оценивать эффекты фармакологических препаратов и токсических веществ на процессы развития. Необходимо подчеркнуть, что автор корректно и логично обосновывает полученные выводы и следуемые из них рекомендации.

Автореферат содержит достаточное количество исходных данных с соответствующими пояснениями методов их получения и графиками. Текст написан ясным литературным языком, а рисунки исполнены высоко квалифицированно. Автореферат достаточно полно отражает суть исследований Гордеевой О.Ф. и отвечает требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней. В целом, автореферат позволяет считать, что автор прекрасно владеет предметом исследований и свободно интерпретирует результаты.

Таким образом, диссертация Гордеевой Ольги Фёдоровны на соискание учёной степени доктора биологических наук является научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно формулировать как научное достижение, что соответствует требованиям "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённых Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а её автор Гордеева Ольга Фёдоровна безусловно заслуживает присуждения искомой учёной степени.

29 октября 2014 года

Игнатова Татьяна Николаевна  
д.б.н., профессор  
профессор клеточной биологии  
Университета Теннесси, США  
Associate Professor  
The University of Tennessee  
Health Science Center  
College of Medicine  
Department of Neurosurgery  
847 Monroe Avenue, Memphis, TN, 18163.  
Tel.:(901)448-1943. E-mail - tnignatova@yahoo.com

