

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ивановой Юлии Сергеевны «Внутриклеточный уровень активных форм кислорода и его изменение в пролиферативном цикле плюрипотентных стволовых клеток человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – «Клеточная биология»

Актуальность темы диссертационной работы. Активные формы кислорода (АФК) являются предметом изучения уже несколько десятилетий. Показано, что пероксид водорода, супероксид-анион, синглетный кислород и другие АФК образуются в результате разнообразных биологических процессов, включая передачу электрона респираторными комплексами митохондрий, фолдинг белков в эндоплазматическом ретикулуме, катаболизм жирных кислот и других веществ и т.д. АФК могут реагировать с нуклеиновыми кислотами, белками и липидами, поэтому усиление их продукции может приводить к т.н. «окислительному стрессу», блокировке пролиферации клеток и даже к их гибели. В то же время в последние годы стало понятно, что некоторые типы АФК играют роль сигнальных молекул, регулируя активность (функциональность) ряда протеинкиназ и факторов транскрипции. Данная диссертационная работа активно развивает данное направление исследований, анализируя взаимосвязь уровней продукции АФК с дифференцировкой плюрипотентных клеток, клеточным циклом и репликацией геномной ДНК.

Научная новизна и практическая значимость. В диссертационной работе Ивановой Юлии Сергеевны получен ряд новых и крайне важных результатов. Так, автор продемонстрировал, что измерение уровней АФК должно выполняться с одновременной оценкой объема клетки и нормировкой концентрацией АФК на объем, что является важным методическим наблюдением. Этот подход может и должен найти применение в исследованиях в области редокс-биологии и в других лабораториях.

Ю.С. Иванова установила, что плюрипотентные стволовые клетки и различные варианты их дифференцированных вариантов обладают сходными нормализованными уровнями АФК. Кроме того, диссертант выявил, что продукция АФК изменяется на различных стадиях клеточного цикла. В частности, минимальные ее уровни имеют место в S-фазе. Наконец, обработка клеток антиоксидантами для нейтрализации АФК останавливает клеточный цикл в G1 фазе, что сопровождается снижением уровней экспрессии циклина А и геминина – основных регуляторов S-фазы. Длительная же инкубация клеток в присутствии антиоксидантов может вызывать двуцепочечные разрывы ДНК и, как следствие, гибель клеток. Эти данные показывают важность АФК для регуляции клеточного цикла и возможно для ферментов репликации и регуляторов этого процесса. И диссертационная работа показывает, что следующей актуальной задачей в этой области может стать поиск таких белков-регуляторов, выступающих в качестве редокс-сенсоров.

Достоверность результатов и обоснованность выводов. Все части диссертационной работы Ивановой Юлии Сергеевны являются оригинальными и отражены в публикациях в шести высокорейтинговых рецензируемых журналах, таких как *Redox Biology*, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *Stem Cells* и *International Journal of Molecular Sciences*. Текст автореферата диссертации и представленные в нем данные

полностью подтверждают сделанные в диссертации выводы и выносимые на защиту положения. В целом, работа и ее оформление производят очень хорошее впечатление.

Единственным вопросом к тексту автореферата диссертации является то, почему автор говорит об уровнях активных форм кислорода (крайне нестабильных веществ), а не об уровнях их продукции в клетке. Однако этот вопрос чисто терминологический, и обе формулировки активно используются специалистами в области.

Заключение. Диссертационная работа Ивановой Юлии Сергеевны является цельным, крайне интересным и важным научным исследованием. В ней был использован широкий арсенал современных методов биохимии, молекулярной и клеточной биологии. Полученные в работе данные об изменениях уровней продукции активных форм кислорода при прогрессии клеточного цикла являются крайне важными для понимания регуляции процессов репликации ДНК и контроля клеточного деления. Наконец, в диссертационной работе четко понятно, что личный вклад диссертанта определяющий.

По актуальности, научной и практической значимости диссертационная работа Ивановой Юлии Сергеевны полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор несомненно заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.22. - «Клеточная биология».

08.12.2022

Д.б.н., вед. научн. сотр.
Федерального государственного бюджетного
Учреждения науки Институт молекулярной
Биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук
Специальность 1.5.3 – «молекулярная биология»

Иванов Александр Владимирович

Тел: +7(925) 068-3630
e-mail: aivanov@eimb.ru
Почтовый адрес: 119991 Россия, Москва
ул. Вавилова, д.32

Подпись Иванова А.В. удостоверяю
Ученый секретарь ИМБ РАН, к.в.н.



Александр Анатольевич Бочаров