

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Арссана Мхд Амина по теме «Регуляция
эпигенетического статуса X-хромосом в культурах плюрипотентных стволовых
клеток человека» по специальности 1.5.7 генетика (биологические науки)

Работа Арссана Мхд Амина посвящена одной из фундаментальных и прикладных проблем современной биологии развития и клеточной биологии – эпигенетической нестабильности плюрипотентных стволовых клеток человека (ПСКч). Культуры ПСКч являются уникальным инструментом для моделирования ранних этапов эмбриогенеза и обладают огромным потенциалом для регенеративной медицины. Однако их широкое применение сдерживается рядом ограничений, среди которых особое место занимают нарушения инактивации X-хромосомы (XCI).

Как справедливо отмечает автор, как наивные, так и праймированные ПСКч демонстрируют аномалии XCI: от эрозии неактивного состояния и реактивации X-сцепленных генов в праймированных клетках до утраты XCI и проблем со случайным выбором хромосомы в наивных. Эти нарушения ведут к дисбалансу экспрессии онкогенов, метаболическим сбоям и нарушениям дифференцировки, что ставит под сомнение достоверность результатов, полученных на таких клетках, и ограничивает их терапевтический потенциал. В связи с этим, поиск подходов к контролю и стабилизации эпигенетического статуса X-хромосом, которому посвящена данная работа, является безусловно актуальным как для фундаментальной науки, так и для трансляционной медицины.

Исследование выполнено на высоком научном уровне, отличается широтой охвата, комплексным подходом и сочетанием современных методов генетики и клеточной биологии. Полученные результаты имеют существенную научную новизну и значительный практический потенциал.

Впервые было показано, что ингибитор киназы SRC является ключевым фактором, обеспечивающим способность наивных плюрипотентных стволовых клеток человека осуществлять процесс инактивации X-хромосомы при переходе в праймированное состояние или при дифференцировке. Автором впервые установлено, что сочетание сигнальных путей SRC, LIF и FGF2 позволяет восстанавливать экспрессию гена *XIST* и обогащение неактивной X-хромосомы репрессивной меткой H3K27me3, что ведет к эффективной коррекции эрозии инактивации X-хромосомы. Кроме того, в работе впервые продемонстрировано, что способностью к случайной инактивации X-хромосомы

обладают только те культуры клеток человека, которые совершили переход из состояния наивной плюрипотентности к состоянию, близкому к тотипотентному.

Теоретическая значимость работы состоит в раскрытии новых механизмов регуляции XCI. Работа вносит важный вклад в понимание того, как сигнальные пути (SRC, LIF, FGF2) сопряжены с эпигенетическими процессами в период пери имплантационного развития. В ходе исследования выявлены ключевые компоненты культуральной среды, обеспечивающие реализацию механизмов инактивации X-хромосомы и возможности коррекции состояния эрозии. Полученные данные формируют необходимую теоретическую и методическую базы для разработки стандартизированных систем культивирования плюрипотентных стволовых клеток человека со стабильным статусом X-хромосом, что имеет существенное значение для повышения надёжности и воспроизводимости результатов при моделировании патологических процессов, скрининге лекарственных препаратов и реализации задач трансляционной медицины.

Работа написана понятным языком. Описание материалов и методов дает возможность оценить точность выполнения экспериментальных процедур. Результаты изложены подробно, с глубоким обсуждением каждого тезиса. Текст автореферата соответствует диссертации.

Вопрос:

1. Как эффективность разработанных вами методов (в части стабильности XCI, полноты инактивации и случайности выбора X-хромосом) соотносится с эффективностью других протоколов получения праймированных клеток, описанных в литературе? Наблюдается ли здесь качественный скачок или речь идет о тонкой оптимизации?

Вопросы оппонента не снижают научную и научно-практическую ценность работы и относятся к разряду дискуссионных.

Диссертационная работа Арссана Мхд Амина «Регуляция эпигенетического статуса X-хромосом в культурах плюрипотентных стволовых клеток человека» является законченной работой, в которой содержится решение важной задачи – выявление механизмов регуляции инактивации X-хромосомы в плюрипотентных стволовых клетках человека и разработка подходов к коррекции нарушений этого процесса.

Считаю, что диссертационная работа Арссана Мхд Амина соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» степеней (постановление

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в текущей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика (биологические науки).

Доктор биологических наук,
заместитель директора по научно-технологическому
развитию Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
ведущий научный сотрудник, руководитель
лаборатории инструментальной геномики
НИИ медицинской генетики Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,

Васильев Станислав Анатольевич



«09» октября 2026 г.

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 1.5.7. Генетика

Адрес места работы:
634050, г. Томск, ул. Набережная р. Ушайки, д. 10,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
Научно-исследовательский институт медицинской генетики
Тел.: +7 (3822) 513146; e-mail: stanislav.vasilyev@medgenetics.ru

Подпись д-ра биол. наук С.А. Васильева удостоверяю
Ученый секретарь Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
кандидат биологических наук
Хитринская Ирина Юрьевна



«09» октября 2026 г.