

Заключение диссертационного совета МГУ.015.7
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Решение диссертационного совета от «27» мая 2024 г. № 6

О присуждении Тюрину-Кузьмину Петру Алексеевичу, гражданину РФ ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Адренергическая регуляция постнатальных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека: сенситизация рецепторов, активация стволовых клеток и управление их дифференцировкой» по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» принята к защите диссертационным советом 06 марта 2024 г., протокол № 1.

Соискатель Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич 1986 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Роль пероксида водорода в регуляции поляризации и миграции фибробластов» защитил в 2011 году, в диссертационном совете Д 002.238.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН.

Соискатель работает доцентом кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена в ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины.

Научный консультант – доктор биологических наук, профессор, академик РАН Ткачук Всеволод Арсеньевич, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» факультет фундаментальной медицины, декан.

Официальные оппоненты:

Тарасова Ольга Сергеевна, доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных, профессор

Шестопалов Александр Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Директор управления последипломного образования, ординатуры, аспирантуры

Авдонин Павел Владимирович, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, лаборатория Физиологии рецепторов и сигнальных систем, заведующий лабораторией

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 86 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 47 работ, из них 34 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых аналитическими базами SCOPUS, WoS, RSCI, определенных пунктом 2.3 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Список публикаций по теме диссертации в рецензируемых журналах, входящих в SCOPUS, WoS, RSCI, РИНЦ, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ 015.7, по специальности 1.5.5 - «Физиология человека и животных».

1. **Тюрин-Кузьмин П.А.**, Агаронян К.М., Морозов Я.И., Мишина Н.М., Белоусов В.В., Воротников А.В. НАД(Ф)Н оксидаза регулирует EGF-зависимую пролиферацию клеток по механизму, отличному от активации ERK1/2 MAP-киназ // Биофизика. – 2010. – Т. 55. – С. 1048-1056. doi.org/10.1134/S0006350910060126 (IF = 1,24, РИНЦ 2023), (1,0/0,7) *
2. Mishina N.M., **Tyurin-Kuzmin P.A.**, Markvicheva K.N., Vorotnikov A.V., Tkachuk V.A., Laketa V., Schultz C., Lukyanov S., Belousov V.V. Does Cellular Hydrogen Peroxide Diffuse or Act Locally? // Antioxidants & Redox Signaling. – 2011. – V. 14, №. 1. – P.1-7. doi.org/10.1089/ars.2010.3539 (IF = 6,6, WoS 2023) (1,0/0,5)*
3. Ткачук В.А., **Тюрин-Кузьмин П.А.**, Белоусов В.В., Воротников А.В. Пероксид водорода как новый вторичный посредник. // Биологические мембраны. – 2012. – Т. 29, № 1–2. – С. 1–17. (IF = 0,6, РИНЦ 2023) (2,2/1,5) *

4. **Тюрин-Кузьмин П.А.**, Воротников А.В., Ткачук В.А. Молекулярные механизмы выбора направления движения мезенхимальными клетками. // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова 2013 Т 9, № 3, с. 294-312 (IF = 0,37, РИНЦ 2023) (2,4/1,7) *
5. Котова П.Д., **Тюрин-Кузьмин П.А.**, Рогачевская О.А., Фадеева Ю.И., Сысоева В.Ю., Ткачук В.А., Колесников С.С. Кальций-индуцированный выброс депонированного кальция определяет триггерный характер ответов мезенхимальных стромальных клеток на норадреналин. // Биологические мембраны. – 2013. – Т. 30, № 5-6. – С. 422. doi.org/10.1134/S1990747813050085 (IF = 0,6, РИНЦ 2023) (0,9/0,2) *
6. Vorotnikov A.V., **Tyurin-Kuzmin P.A.** Chemotactic signaling in mesenchymal cells compared to amoeboid cells.// Genes & Diseases, 2014, Vol.1№2 – P.162-173. doi.org/10.1016/j.gendis.2014.09.006 (IF = 6,8, WoS 2023) (1,5/0,7)*
7. Kotova P.D., Sysoeva V.Y., Rogachevskaja O.A., Bystrova M.F., Kolesnikova A.S., **Tyurin-Kuzmin P.A.**, Fadeeva J.I., Tkachuk V.A., Kolesnikov S.S. Functional expression of adrenoreceptors in mesenchymal stromal cells derived from the human adipose tissue. // Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. – 2014. – V.1843, №9. – P.1899-1908. doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.002 (IF = 5,1, WoS 2023) (1,3/0,5)*
8. **Tyurin-Kuzmin P.A.**, Zhdanovskaya N.D., Sukhova A.A., Sagaradze G.D., Albert E.A., Ageeva L.V., Sharonov G.V., Vorotnikov A.V. and Tkachuk V.A. Nox4 and Duox1/2 Mediate Redox Activation of Mesenchymal Cell Migration by PDGF //PloS one. – 2016. – V.11№. 4. – P.e0154157. doi.org/10.1371/journal.pone.0154157 (IF = 3,7, WoS 2023) (2,90/1,5)*
9. **Тюрин-Кузьмин П. А.**, Ждановская Н. Д., Сагарадзе Г. Д., Сухова А. А., Воротников А. В. Редокс-зависимая активация PI3-киназы участвует в пролиферативной реакции фибробластов на действие факторов роста. // Биологические мембраны. – 2016. – Т. 33. № 6. – С. 398-405. doi.org/10.1134/S199074781604022 (IF = 0,6, РИНЦ 2023) (1,0/0,7) *
10. **Tyurin-Kuzmin P.A.**, Fadeeva J.I., Kanareikina M.A., Kalinina N.I., Sysoeva V.Yu., Dyikanov D.T., Stambolsky D.V., Tkachuk V.A. Activation of β -adrenergic receptors is required for elevated α 1A-adrenoreceptors expression and signaling in mesenchymal

- stromal cells //Scientific Reports. – 2016. – V.6. – P. 32835. doi:10.1038/srep32835 (IF = 4,6, WoS 2023) (1,2/0,9)*
11. Sysoeva V.Y., Ageeva L.V., **Tyurin-Kuzmin P.A.**, Sharonov G.V., Dyikanov D.T., Kalinina N.I., Tkachuk V.A. Local angiotensin II promotes adipogenic differentiation of human adipose tissue mesenchymal stem cells through type 2 angiotensin receptor. // Stem cell research, – 2017 – Vol.3 №25 – P.115-122. doi.org/10.1016/j.scr.2017.10.022 (IF = 1,2, WoS 2023) (1,0/0,3)*
 12. **Tyurin-Kuzmin P. A.**, Karagyaur M. N., Rubtsov Y. P., Dyikanov D. T., Vasiliev P. A., Vorotnikov A. V. CRISPR/Cas9-mediated modification of the extreme C-terminus impairs PDGF-stimulated activity of Duox2. // Biological chemistry. – 2018. – V.399, №5. – P.437-446. doi.org/10.1515/hsz-2017-0229 (IF = 3,7, WoS 2023) (1,2/0,7)*
 13. **Tyurin-Kuzmin P. A.**, Dyikanov D. T., Fadeeva J.I., Sysoeva V.Yu., Kalinina N.I. Flow cytometry analysis of adrenoceptors expression in human adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells // Scientific Data. – 2018. – V.5. – P.180196. doi: 10.1038/sdata.2018.196 (IF = 9,8, WoS 2023) (1,0/0,7)*
 14. **Tyurin-Kuzmin P.**, Chechekhin V., Ivanova A., Dyikanov D., Sysoeva V., Kalinina N., Tkachuk V. Noradrenaline Sensitivity Is Severely Impaired in Immortalized Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Line // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – V.19, № 12. – P. 3712. doi.org/10.3390/ijms19123712 (IF = 5,6, WoS 2023) (1,37/1,0)*
 15. Maximchik P., Abdrakhmanov A., Inozemtseva E., **Tyurin-Kuzmin P.**, Zhivotovsky B., Gogvadze V. 2-Deoxy-D-glucose has distinct and cell line-specific effects on the survival of different cancer cells upon antitumor drug treatment //FEBS Journal. – 2018. – T. 285. – №. 24. – C. 4590-4601. https://doi.org/10.1111/febs.14687 (IF = 5,4, WoS 2023) (1,5/0,2)*
 16. Dyikanov D.T., Vasiluev P.A., Rysenkova K.D., Aleksandrushkina N.A., **Tyurin-Kuzmin P.A.**, Kulebyakin K.Y., Rubtsov Y.P., Shmakova A.A., Evseeva M.N., Balatskiy A.V., Semina E.V., Rostovtseva A.I., Makarevich P.I., Karagyaur M.N. Optimization of CRISPR/Cas9 technology to knock out genes of interest in aneuploid cell lines //Tissue Engineering Part C: Methods. – 2019. – V. 25, №. 3. – P. 168-175. https://doi.org/10.1089/ten.tec.2018.0365 (IF = 3,0, WoS 2023) (1,0/0,2)*

17. **Tyurin-Kuzmin P.A.**, Karagyaur M.N., Kulebyakin K.Y., Dyikanov D.T., Chechekhin V.I., Ivanova A.M., Skryabina M.N., Arbatskiy M.S., Sysoeva V.Y., Kalinina N.I., Tkachuk V.A. Functional Heterogeneity of Protein Kinase A Activation in Multipotent Stromal Cells. // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – V.21, №12. – P.4442. doi.org/10.3390/ijms21124442 (IF = 5,6, WoS 2023) (1,62/1,1)*
18. **Тюрин-Кузьмин П.А.**, Молчанов А.Ю., Чечехин В.И., Иванова А.М., Кулебякин К.Ю. Метаболическая регуляция дифференцировки стволовых клеток млекопитающих. //Биохимия. – 2020. – Т.85, №3. – С.307-323. doi.org/10.1134/S0006297920030025 (IF = 2,91, РИНЦ 2021) (2,13/1,5)*
19. Pak V.V., Ezeriņa D., Lyublinskaya O.G., Pedre B., **Tyurin-Kuzmin P.A.**, Mishina N.M., Thauvin M., Young D., Wahni K., Martínez Gache S.A., Demidovich A.D., Ermakova Y.G., Maslova Y.D., Shokhina A.G., Eroglu E., Bilan D.S., Bogeski I., Michel T., Vríz S., Messens J., Belousov V.V Ultrasensitive Genetically Encoded Indicator for Hydrogen Peroxide Identifies Roles for the Oxidant in Cell Migration and Mitochondrial Function. // Cell Metabolism. – 2020. – V.3, №31. – P.642-653. doi.org/10.1016/j.cmet.2020.02. (IF = 29, WoS 2023) (1,5/0,3)*
20. **Tyurin-Kuzmin P.A.**, Kalinina N.I., Kulebyakin K.Y., Balatskiy A.V., Sysoeva V.Y., Tkachuk V.A. Angiotensin receptor subtypes regulate adipose tissue renewal and remodelling. //FEBS Journal. – 2020.V.287, №6. – P.1076-1087.doi.org/10.1111/febs.15200 (IF = 5,4, WoS 2023) (1,35/0,9)*
21. Kulebyakin K., **Tyurin-Kuzmin P.**, Efimenko A., Voloshin N., Kartoshkin A., Karagyaur M., Grigorieva O., Novoseletskaia E., Sysoeva V., Makarevich P., Tkachuk V. Decreased insulin sensitivity in telomerase-immortalized mesenchymal stem cells affects efficacy and outcome of adipogenic differentiation in vitro. // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – V. 9. – P.1-11 doi.org/10.3389/fcell.2021.662078 (IF = 5,5, WoS 2023) (1,34/0,5)*
22. Beloglazova I., Stepanova V., Zubkova E., Dergilev K., Koptelova N., **Tyurin-Kuzmin P.**, Dyikanov D., Plekhanova O., Cines D.B., Mazar A.P., Parfyonova Y. (2022) Mesenchymal stromal cells enhance self-assembly of a HUVEC tubular network through uPA-uPAR/VEGFR2/integrin/NOTCH crosstalk. // Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research – 2022– V.1869, №1, P.119157. (IF = 5,1, WoS 2023) (1,37/0,2)*
23. Karagyaur M., Dyikanov D., **Tyurin-Kuzmin P.**, Dzhauari S., Skryabina M., Vigovskiy M., Primak A., Kalinina N., Tkachuk V. (2022). A novel Cre/lox71-based system for

- inducible expression of recombinant proteins and genome editing // *Cells*. – 2022. – V.11, №14. – P.2141. doi.org/10.3390/cells11142141 (IF = 6,0, WoS 2023) (1,88/0,5)*
24. Чечехин В.И., Кулебякин К.Ю., **Тюрин-Кузьмин П.А.** Особенности регуляции гормональной чувствительности стволовых клеток // *Онтогенез*. – 2022. – Т. 53. № 3. – С. 163-172. doi.org/10.1134/S106236042203002X (IF = 0,73, РИНЦ 2023) (1,25/0,9) *
25. Arbatsky M., **Tyurin-Kuzmin P.**, Kulebyakin K., Chechekhin V., Kalinina N., Sysoeva V., Semina E., Rubina K. Points of Significance: Principal Component Analysis for Biocentric Data Visualization // *BioNanoScience*. – 2022. – V.12, №4. – 1366-1380. doi.org/10.1007/s12668-022-01021-w (SJR = 0,5, Scopus, 2023) (1,88/1)*
26. Chechekhin V. I., Kulebyakin K., Kokaev R. I., **Tyurin-Kuzmin P. A.** GPCRs in regulation of functional activity of multipotent mesenchymal stromal cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* – 2022. – V.10. – 953374. doi.org/10.3389/fcell.2022.953374 (IF = 5,5, WoS 2023) (1,34/1)*
27. Хозяинова А.А., Валяева А.А., Арбатский М.С., Исаев С.В., Ямщиков П.С., Волчков Е.В., Сабиров М.С., Зайнуллина В.Р., Чечехин В.И., Воробьев Р.С., Меняйло М.Е., **Тюрин-Кузьмин П.А.**, Денисов Е.В. Возможности комплексного анализа данных секвенирования РНК единичных клеток // *Биохимия*. – 2023. – Т. 88. № 2. – С. 171-198. doi.org/10.1134/S0006297923020074 (IF = 2,91, РИНЦ 2021) (2,75/1)*
28. Chechekhin V., Ivanova A., Kulebyakin K., Sysoeva V., Naida D., Arbatsky M., Basalova N., Karagyaour M, Skryabina M, Efimenko A, Grigorieva O, Kalinina N, Tkachuk V, **Tyurin-Kuzmin P.** Alpha1A-and Beta3-Adrenoceptors Interplay in Adipose Multipotent Mesenchymal Stromal Cells: A Novel Mechanism of Obesity-Driven Hypertension. // *Cells*. – 2023. – V.12, №4. – P. 585. doi.org/10.3390/cells12040585 (IF = 6,0, WoS 2023) (1,88/0,9)*
29. Grigorieva O., Basalova N., Vigovskiy M., Arbatskiy M., Dyachkova U., Kulebyakina M., Kulebyakin K, **Tyurin-Kuzmin P.**, Kalinina N, Efimenko A. (2023). Novel Potential Markers of Myofibroblast Differentiation Revealed by Single-Cell RNA Sequencing Analysis of Mesenchymal Stromal Cells in Profibrotic and Adipogenic Conditions. // *Biomedicines*. – 2023. – V.11, №3. – P.840. doi.org/10.3390/biomedicines11030840 (IF = 4,7, WoS 2023) (2,0/0,3)*

30. **Tyurin-Kuzmin P. A.**, Hayashi Y., Kulebyakin K. Functional heterogeneity of stem cells. // *Frontiers in Cell and Developmental Biology* – 2023. – Т. 11. – P. 1179911. doi.org/10.3389/fcell.2023.1179911. (IF = 5,5, WoS 2023) (0,25/0,1)*
31. Chechekhin V. I., Ivanova A. M., Kulebyakin K. Y., Antropova Y. G., Karagyaour M. N., Skryabina M. N., Chechekhina E.S., Basalova N.A., Grigorieva O.A., Sysoeva V.Yu, Kalinina N.I., Tkachuk V.A., **Tyurin-Kuzmin P. A.** Peripheral 5-HT/HTR6 axis is responsible for obesity-associated hypertension // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. – 2024. – Т. 1871. – №. 2. – С. 119651. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119651 (IF = 5,1, WoS 2023) (1,37/1,0)*
32. Kulebyakina M., Basalova N., Butuzova D., Arbatsky M., Chechekhin V., Kalinina N., **Tyurin-Kuzmin P.**, Kulebyakin K., Klychnikov O. Efimenko A. Balance between Pro- and Antifibrotic Proteins in Mesenchymal Stromal Cell Secretome Fractions Revealed by Proteome and Cell Subpopulation Analysis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Т. 25. – №. 1. – С. 290. https://doi.org/10.3390/ijms25010290 (IF = 5,6, WoS 2023) (1,85/0,3)*
33. Chechekhin V. I. Kulebyakin K. Y., Kalinina N. I., **Tyurin-Kuzmin P. A.** Noradrenaline and serotonin-dependent sensitization of MSCs to noradrenaline // *MethodsX*. – 2024. – V.12, P. 102587. doi.org/10.1016/j.mex.2024.102587 (IF = 1,9, WoS 2023) (0,9/0,5)*
34. Primak A., Kalinina N., Skryabina M., Usachev V., Chechekhin V., Vigovskiy M., Chechekhina E., Voloshin N., Kulebyakin K., Kulebyakina M., Grigorieva O., **Tyurin-Kuzmin P.**, Basalova N., Efimenko A., Dzshuari S., Antropova Yu., Plyushchii I., Akopyan Zh., Sysoeva V., Tkachuk V., Karagyaour M. Novel Immortalized Human Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Line for Studying Hormonal Signaling. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024 – Vol 25 №4, P. 2421. doi.org/10.3390/ijms25042421 (IF = 5,6, WoS 2023) (1,72/0,3)*

*– Объем в условных печатных листах/вклад автора в условных печатных листах.

На диссертацию и автореферат поступило 8 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался высокой компетентностью в различных областях физиологии и биохимии определения направления дифференцировки постнатальных стволовых клеток, что подтверждается наличием

большого числа публикаций по указанной тематике в рецензируемых журналах из международных баз цитирования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований **раскрыта важная научная проблема** выяснения молекулярных механизмов выбора направления дифференцировки постнатальных стволовых клеток. В работе **доказано**, что коммитирование постнатальных стволовых клеток осуществляется не единичными подействовавшими сигнальными молекулами, а комплексом стимулов, пришедших на клетку, и подействовавших в определенной последовательности. **Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что результаты работы расширяют представление о молекулярных механизмах обновления тканей взрослого организма человека. **Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** обусловлено тем, что в работе описано инициированное состояние стволовых клеток, которое может быть новой перспективной мишенью при регуляции процесса обновления тканей человека. Кроме того, обогащение жировых депо бежевыми адипоцитами может являться перспективным подходом к лечению ожирения

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат **новые научные результаты** и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. На начальных этапах активации МСК переходят в состояние, в котором они приобретают способность к выбору направления дифференцировки (инициированное). В этом состоянии МСК обладают свойствами стволовой клетки, описанными в литературе для клеток, вышедших из ниши.
2. Переход МСК в инициированное состояние наблюдается под влиянием катехоламинов за счет стимуляции $\beta 3$ -адренорецепторов. При этом происходит повышение чувствительности клеток к норадреналину, сопряженное с экспрессией $\alpha 1A$ -адренорецепторов за счет синтеза цАМФ, активации протеинкиназы А и повышения трансляции, но не транскрипции $\alpha 1A$ -адренорецепторов и не активации цАМФ-зависимых транскрипционных факторов. После повышения уровня $\alpha 1A$ -адренорецепторов МСК приобретают способность к кальциевой сигнализации в ответ на действие катехоламинов.
3. В три различных направления дифференцировки (адипогенное, контрактильное и фиброзное) МСК направляются через одинаковое инициированное состояние, то есть

то состояние, в которое они перешли под влиянием стимуляции $\beta 3$ -адренорецепторов. Из этого же инициированного состояния МСК переходят к пролиферации и самообновлению, используя редокс-зависимые механизмы.

4. Предложена общая модель ранних этапов выбора направления дифференцировки МСК. Последовательность гормональных сигналов, поочередно изменяющих функциональное состояние МСК, определяет выбор направления дифференцировки МСК между альтернативными путями – контрактильным фенотипом, белыми и бежевыми адипоцитами.

На заседании 27 мая 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Тюрину-Кузьмину Петру Алексеевичу ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.5 - «Физиология человека и животных», участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 15, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета

А.В. Латанов

Ученый секретарь
диссертационного совета

Б.А. Умарова

27 мая 2024 г.