

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тюрин-Кузьмина Петра Алексеевича
“Адренергическая регуляция постнатальных мультипотентных мезенхимных
стромальных клеток человека: сенситизация рецепторов, активация стволовых
клеток и управление их дифференцировкой”, представленной на соискание
ученой степени доктора биологических наук по специальности

1.5.5 — Физиология человека и животных

Актуальность темы исследования.

Выполнив свои функции все клетки организма погибают, в результате активации генетической программы их гибели. В результате такого процесса количество клеток в органе должно уменьшаться, однако, это не происходит, т.к. появляются новые клетки, что ведет к обновлению органов и тканей. Баланс «гибель-регенерация» сопровождает поддержание жизнедеятельности всего организма. Следует отметить, что не все клетки с одинаковой скоростью регенерируют. Так, жировая ткань относится к тем, объем которых больше всего может меняться в течение жизни у взрослого человека. Нарушение регенеративной и регуляторной активности жировых клеток приводит к гипертрофии жировой ткани и, как следствие, к длинному ряду серьезных патологических состояний ведущих к развитию различных заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, случаям артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с тем, что обновление жировой ткани человека осуществляют мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК), совершенно очевидно, что выяснение молекулярных механизмов выбора направления дифференцировки МСК между несколькими возможными путями является важной актуальной задачей современной биомедицины. Это, в случае успеха, даст возможность не только получить новые фундаментальные знания о важном биологическом процессе, но также может создать предпосылки для создания новых терапевтических подходов к лечению ряда метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Рецензируемая диссертация посвящена установлению некоторых механизмов обновления тканей и органов за счет дифференцировки специального пула стволовых клеток, которые сохраняются на протяжении всей жизни, поддерживают и реализуют регенеративные способности организма. Для решения поставленной цели: установления физиологических и молекулярных механизмов адренергической регуляции ранних этапов выбора направления дифференцировки МСК человека, автором поставлено 7 задач, которые досконально исследованы и на которые получены детальные и исчерпывающие ответы.

Научная новизна исследований и полученных результатов.

В результате проведенных исследований Тюрин-Кузьминым П.А. охарактеризовано появление на начальных этапах активации МСК особого состояния, в котором клетки приобретают возможность осуществить выбор направления дифференцировки из нескольких возможных направлений. Установлено, что для коммитирования стволовой клетки взрослого организма в одно из направлений дифференцировки необходима не только комбинация, но и определенная последовательность действующих на стволовую клетку гормонов и нейромедиаторов, включающих стимуляцию $\beta 3$ -АР, а затем $\alpha 1A$ -АР. Важно, что для направления МСК, например, в бежевые адипоциты после указанной выше последовательности стимуляции требуется воздействие на стволовые клетки адипогенного сигнала, в первую очередь, инсулина. Принципиально важным является предложенная соискателем модель, описывающая механизмы выбора направления дифференцировки МСК из нескольких возможных. Полученные результаты суммированы в 34 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах и 13 статьях, опубликованных в различных научных сборниках. Важно отметить, что в большинстве

работ Тюрин-Кузьмин П.А. является либо первым, либо последним автором, что говорит о его лидирующей роли в выполнении указанных исследований.

Достоверность результатов и обоснованность выводов.

По результатам работы сформулировано 7 выводов, которые четко обоснованы и логично вытекают из описания проведенных экспериментов. Изложенные в диссертации научные результаты получены лично соискателем и, как отмечено выше, вклад автора в представленных публикациях является ведущим. Публикации результатов в высокорейтинговых научных журналах, а также показатели цитируемости работ Тюрин-Кузьмина П.А. подтверждают их высокий научный уровень.

Практическая значимость полученных результатов.

Значимость полученных результатов данного диссертационного исследования заключается прежде всего в расширении фундаментальных знаний о механизмах адreнергической регуляции постнатальных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека, а именно о роли в этом сенситизации рецепторов, активации стволовых клеток и управлению их дифференцировкой. Мне, как специалисту в области исследования механизмов программируемой гибели клеток наиболее интересен результат, свидетельствующий о том, что при стимуляции МСК в сторону адипогенной, контрактальной и фиброзной дифференцировок эти клетки переходят в так называемое инициированное функциональное состояние, которое является транзиторным, то есть через определенное время клетки возвращаются в исходное базальное состояние, сохраняя определенный баланс. Кроме того, следует отметить предложенную диссертантом модель, описывающую механизмы выбора направления дифференцировки МСК. В практическом плане описанное выше инициированное состояние может явиться интересной терапевтической мишенью при регуляции процесса обновления тканей человека, нарушаемого при целом ряде заболеваний. На практике, обогащение жировых депо бежевыми адипоцитами может рассматриваться в качестве важного и перспективного подхода к лечению ожирения.

Заключение.

Диссертация Тюрин-Кузьмина П.А. является важной и высоко-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное направление в области физиологии человека и животных. Выводы, сделанные на основании полученных автором данных, отвечают поставленным задачам, а автореферат соответствует содержанию диссертации.

Таким образом, судя по автореферату, диссертация “Адренергическая регуляция постнатальных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека: сенситизация рецепторов, активация стволовых клеток и управление их дифференцировкой”, отвечает требованиям, установленным Московским Государственным Университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова, а соискатель Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич вполне заслуживает присуждения искомой степени.

Животовский Борис Давидович

17 мая 2024 года

Руководитель Лаборатории исследования механизмов апоптоза,
Московского государственного университета имени М.В.
Ломоносова, доктор биологических наук, профессор