

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шестопалова Александра Вячеславовича на диссертацию Тюрина-Кузьмина Петр Алексеевича на тему: «Адренергическая регуляция постнатальных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека: сенситизация рецепторов, активация стволовых клеток и управление их дифференцировкой», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

Актуальность темы диссертационного исследования. Физиология регенеративных процессов привлекает все большее внимание как одно из актуальных и быстроразвивающихся направлений биомедицины. Особый интерес представляют мезенхимные стромальные клетки (МСК), которые обнаружены во многих тканях, где они не только являются предшественниками клеток жировой и соединительной тканей, но и участвуют в формировании ниш резидентных стволовых клеток, тем самым выполняя роль ключевых регуляторов регенеративных процессов. Этот интерес усиливается еще и тем, что уже сейчас МСК получили достаточно широкое применение в клинической практике.

Однако механизмы выбора дифференцировки, их регуляция до настоящего времени остаются не исследованными, что создает проблемы не только в фундаментальном понимании функционирования МСК, но и делает их клиническое применение достаточно непредсказуемым.

Более того, в последнее время накапливаются сведения о причастности изменения баланса в выборе путей дифференцировки МСК к развитию таких патологических процессов как ожирение, сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия. Однако до настоящего времени отсутствуют методы восстановления этого баланса, в следствии дефицита знаний о выборе и регуляции путей дифференцировки МСК.

Таким образом, исследование П.А. Тюрина-Кузьмина, раскрывающее механизмы выбора программы дифференцировки МСК и их регуляцию, является актуальным и важным для современной науки и практики.

Научная новизна исследования. В рамках данного исследования впервые было показано появление на первых этапах активации МСК особого «инициированного состояния», в котором клетки приобретают возможность осуществить выбор направления дифференцировки из нескольких возможных направлений. Впервые показано, что для коммитирования стволовой клетки взрослого человека в одно из направлений дифференцировки требуется не только комбинация, но и определенная последовательность действующих на стволовую клетку гормонов и нейромедиаторов. Описание данного «инициированного состояния» имеет большое значение, т.к. это возможное «терапевтическое окно» для процессинга МСК в клеточной терапии.

В работе впервые было показано, что последовательная стимуляция $\beta 3$ -АР и $\alpha 1A$ -АР направляет МСК в дифференцировку в контрактильный фенотип, которая коррелирует с развитием артериальной гипертензии у больных с ожирением. Таким образом предлагается оригинальная теория развития гипертензии при ожирении, где главенствующее значение имеют МСК жировой ткани. Это имеет не только важное теоретическое значение, но и медицинский прикладной аспект, так как открывает новое направление в разработке методов профилактики и лечения артериальной гипертонии.

Впервые выяснены механизмы выбора направления дифференцировки МСК между белыми и бежевыми адипоцитами и показана необходимость последовательной стимуляции $\beta 3$ -АР и $\alpha 1A$ -АР, а после адипогенным сигналом для стимуляции «браунинга». Данное положение так же имеет большую практическую перспективу, т.к. поиск возможности активации бежевой дифференцировки рассматривают в качестве перспективного направления в лечении ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета II типа.

По результатам исследования была предложена новая модель, описывающая механизмы выбора направления дифференцировки МСК из

нескольких возможных. Описана последовательность функциональных состояний стволовой клетки, в которые она последовательно вступает после активации и выхода из покоящегося состояния, а также последовательность стимулов, определяющих выбор направления дифференцировки между контракильным фенотипом, белыми и бежевыми адипоцитами.

Полнота изложения основных результатов в научных статьях. Основные результаты, представленные в диссертации, опубликованы в виде 47 работ. Из них 34 статьи в международных рецензируемых журналах, входящих в базы данных Scopus, Web of Science и RSCI, определенных пунктом 2.3. Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Обоснованность использованных методов исследования, достоверность результатов и обоснованность выводов исследования.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных и адекватных методов исследования. В ходе исследования были задействованы методы клеточной и молекулярной биологии, физиологии, биохимии, биоинформатики, представленные экспериментальные данные получены на различных клеточных и животных моделях. Используются релевантные методы статистического анализа данных, соответствующие поставленным задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. На основании проведенных экспериментальных работ сделаны выводы, которые непосредственно вытекают из полученных данных и соответствуют поставленным задачам.

Общая характеристика диссертации. Диссертация изложена на 305 страницах, состоит из введения, трех основных глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования» и «Результаты и обсуждение»), заключения, выводов, списка литературы (253 источника литературы) и приложения. Следует отдельно отметить обзор литературы, которых свидетельствует о большом преподавательском опыте автора, написан

логично, понятно и является готовым учебным пособием по биологии и биохимии стволовых клеток.

Также логично и последовательно описана вся экспериментальная часть диссертации.

Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 88 рисунков, 6 таблиц.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Диссертация Тюрина-Кузьмина П.А. представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком методическом уровне, в которой получены новые научные данные о механизмах выбора программы дифференцировки МСК и их регуляции. Сформулирована новая концепция в виде общей модели ранних этапов выбора направления дифференцировки МСК, в центре которой находится «инициированное состояние», в которое МСК перешли под влиянием стимуляции β_3 -адренорецепторов. Последовательность гормональных сигналов, поочередно изменяющих функциональное состояние МСК, определяет выбор направления дифференцировки МСК между альтернативными путями – контрактивным фенотипом, белыми и бежевыми адипоцитами.

Замечания

При ознакомлении с работой возникли некоторые вопросы и комментарии.

1. В работе говорится об изменении гормональной чувствительности МСК при их инициации, но речь идёт только о норадреналине. Не является это локальным феноменом, касающимся только норадреналина? Проверилась ли чувствительность к другим гормонам?
2. Существует ли какая-то функциональная связь между контрактивной дифференцировкой и направлением в бежевые адипоциты, учитывая,

что первые два сигнала (бета3-АР и альфа1А-АР) для этих направлений идентичны?

3. В работе не представлены данные, позволяющие исключить наличие у пациентов с ожирением метаболического синдрома. Насколько группы больных с ожирением с гипертензией и без нее были сопоставимы по другим признакам метаболического синдрома? У этих пациентов с гипертензией показана активация контрактильной дифференцировки. А что при этой было с «бежевой» дифференцировкой?
4. В гипотезе развития гипертонии при ожирении акцент ставится на лептине. Между тем, в регуляции сосудистого тонуса большое значение играет другой адипокин – апелин. На мой взгляд, было бы логичным обратить внимание на экспрессию и секрецию апелина.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» (биологические науки), а именно следующим ее направлениям: «Изучение закономерностей и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма человека и животных; механизмов функционирования клеток, тканей, органов, принципов их системной организации», «Анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических процессов и функций человека и животных»,

а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5, и оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Таким образом, соискатель Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич заслуживает

присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности
1.5.5 – «Физиология человека и животных».

Шестопалов А.В.

03.05.2024