

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук Тюрина-Кузьмина Петра Алексеевича
на тему: «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»

Регенерация тканей и обновление клеточной популяции в них - это важнейшие биологические процессы, обеспечивающие морфологическую и функциональную инвариантность органов и тканей организма в процессе его жизнедеятельности. Ключевую роль в этих процессах играют тканеспецифичные стволовые клетки, способные продуцировать дифференцированные клетки различных фенотипов при участии во многом не раскрытых сигнальных и регуляторных механизмов. Особая подгруппа стволовых клеток - так называемые мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК), присутствующие практически во всех тканях взрослого организма – участвуют в паракринных регуляциях физиологических функций тканей и способны дифференцироваться в клетки нескольких фенотипов, включая остеобласты, фибробласты, адипоциты и ряд других

Работа Тюрина-Кузьмина П.А. посвящена исследованию МСК из жировой ткани человека в части, касающейся роли адренергической системы в регуляции базального состояния МСК и ранних этапов их направленной дифференцировки. Успех в этой важной и оригинальной работе в значительной степени предопределен использованием совокупности разнообразных методов и подходов, включая современные методы молекулярной биологии (CRISPR/Cas9 методология редактирования генома, транскриптомный scRNAseq анализ одиночных клеток), мониторинг внутриклеточных сигналов с использованием флуоресцентных зондов и генетически-кодируемых сенсоров, проточную цитофлуориметрию для селекции и классификации клеток и классические физиологические тесты. Это позволило автору получить ряд существенных, в некоторых случаях пионерских результатов.

Представляется, что наиболее значимым было обнаружение перехода МСК из базального состояния в так называемое инициированное состояние, по достижении которого у МСК открываются пути направленной дифференцировки, адипогенной, контрактальной или фиброзной. Важным была демонстрация того, что переход из базального в инициированное состояние контролируется адренергической системой при ключевой роли $\beta 3$ -адренорецептора. Очерчен вклад $\alpha 1A$ -адренорецепторов и

ассоциированной системы Ca^{2+} сигнализации в выбор пути и эволюцию дифференцировки МСК. Эти и ряд других интересных результатов представлены во множественных публикациях в международных журналах, включая Cell Metabolism, Scientific Reports, FEBS Journal, International Journal of Molecular Sciences, т.е. прошли жесткую научную экспертизу.

Хотя в целом работа Тюрина-Кузьмина П.А. производит приятное впечатление, в рамках автореферата не обнаруживается возможный ответ на следующее соображение. В экспериментах *in vitro* вряд ли возможно воспроизвести все особенности тканеспецифичного микроокружения, в котором функционируют мезенхимные клетки *in vivo*. Достаточно сказать, что популяция МСК должна поддерживаться и поддерживается *in vivo* на стационарном уровне, в то время как МСК в культуре способны к длительной пролиферации с увеличением клеточной массы. В связи с этим, возникает вопрос, все ли результаты, полученные в экспериментах *in vitro* можно рассматривать как факт физиологии МСК *in vivo*? В частности, автор констатирует, что «Без получения инструктивного сигнала стволовая клетка возвращалась из инициированного состояния в базальное с возвращением гормональной чувствительности к исходной». Насколько можно понять из материалов автореферата, этот вывод основан на данных, представленных на Рис.12 и Рис.13. Между тем, продолжительность эксперимента (24 ч), способность МСК к пролиферации и то, что лишь меньшая часть МСК являются адренергическими. позволяют предположить альтернативное объяснение: возвращение фракции норадреналин-чувствительных клеток к исходному уровню обусловлено не тем, что фракция МСК, сенситизированных прединкубацией с норадреналином, вернулась из инициированного состояние в базальное, а тем, что сенситизированные клетки ушли в апоптоз и были замещены за счет пролиферации МСК.

В качестве заключения отмечу, что по совокупности использовавшихся методов, уровню поставленных задач и научной значимости полученных результатов работа Тюрина-Кузьмина П.А является работой весьма высокого уровня, достоинства которой не снижаются высказанным замечанием. По форме она представляет собой законченное исследование, которое уточняет роль адренергической системы в физиологии МСК из жировой ткани человека и в целом вносит существенный вклад в существующие представления о рецепторных и сигнальных системах этих клеток.

Материалы автореферата свидетельствуют о том, что диссертация 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 кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, а соискатель Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич вполне заслуживает присуждения искомой степени.

17.05.2024

Колесников С.С.

Колесников Станислав Сергеевич
д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН
Заведующий лабораторией Молекулярной физиологии клетки в Институте биофизики клетки Российской академии наук – обособленном подразделении Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (ИБК РАН);
142290, г. Пушкино Московской обл., ул. Институтская, д. 3
Телефон: .
Эл. почта .