

## 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»

Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) рассматриваются как регенеративный резерв взрослого организма, однако механизмы мобилизации этих клеток для замещения утраченных дифференцированных клеток органов и тканей во многом не понятны, что не позволяет в полной мере использовать потенциал этих клеток в регенеративной медицине. Исследование П.А. Тюрина-Кузьмина, направленное на решение ряда ключевых вопросов в данной проблемной области, представляется актуальным и своевременным.

Основным объектом исследования являются МСК из жировой ткани человека. Используя транскриптомный анализ отдельных клеток, биоинформатические подходы и методы клеточной физиологии диссертант показал, что пул выделяемых МСК функционально гетерогенен, хотя и соответствует принятым в мире критериям для МСК (CD73+, CD90+, CD105+, CD45-, способность к дифференцировке в остеогенном, адипогенном и хондрогенном направлениях). Клетки по-разному отвечали на гормональную стимуляцию и с разной эффективностью дифференцировались по различным направлениям. Это предопределило преимущественное использование в работе подходов по анализу отдельных клеток и длительному наблюдению за одними и теми же клетками в культуре. Наряду с такими подходами применялись стандартные методы иммуногистохимии и иммуноблоттинга. Для подтверждения данных, полученных на клетках, использовали модель *in vivo* (мышь с десимпатизированным жировым депо). Результаты экспериментов оцифровывали и подвергали статистической

обработке с помощью адекватных стандартных методов. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений.

Используя активаторно-ингибиторный анализ, автор провел детальное исследование чувствительности МСК к катехоламинам, показал индукцию  $\alpha 1$ -адренергической чувствительности клеток после их  $\beta$ -адренергической стимуляции и важность такой последовательной стимуляции к приобретению МСК сократительного фенотипа. Автор ассоциирует обнаруженные изменения в МСК на фоне адренергической стимуляции с возможными механизмами развития артериальной гипертонии при ожирении. Нельзя также исключить, что функциональные изменения в МСК *in vitro* отражают аналогичные события, происходящие в сосудистых ГМК в организме в условиях гиперактивации симпатической нервной системы при развитии гипертонии, связанной с ожирением и другими стрессами, что согласуется с нейрогенной теорией развития гипертонии, предложенной Г.Ф. Лангом и А.Л. Мясниковым.

Диссертант впервые описал т.н. инициированное состояние МСК, в которое они переходят при действии перmissive сигналов, например, под воздействием норадреналина, и из которого затем осуществляется дифференцировка в различных направлениях, а также деление и возврат в покоящийся пул мультипотентных клеток. Также впервые показано, что для перехода МСК в сократительный фенотип важна последовательная активация вначале  $\beta 3$ -адренорецепторов, а через 6 часов  $\alpha 1$ -адренорецепторов, плотность которых на поверхности МСК возрастает в результате исходной  $\beta$ -адренергической стимуляции.

Значительный прогресс достигнут в понимании молекулярных механизмов выбора направления адипогенной дифференцировки МСК в сторону белых или бежевых адипоцитов. Впервые показано, что для направления дифференцировки МСК в бежевые адипоциты требуется последовательная стимуляция  $\beta 3$ -адренорецепторов, затем  $\alpha 1A$ -адренорецепторов и далее воздействие специфических сигналов адипогенной

дифференцировки - инсулина и глюкокортикоидов на фоне подавления активности фосфодиэстеразы. Установление автором таких закономерностей на уровне МСК и получение им подтверждающих результатов на животной модели мышей с фармакологически симпатэктомизированным унилатеральным эпидидимальным жировым депо создает предпосылки для разработки новых медицинских технологий трансформации белых адипоцитов в бежевые при лечении патологического ожирения.

Обобщением результатов диссертационной работы стала предложенная автором схема, описывающая механизмы выбора направления дифференцировки МСК, в которую включено новое инициированное функциональное состояние мультипотентной клетки, предшествующее ее переходу к дифференцировке по одному из возможных направлений или возврату в исходное состояние. Описана последовательность стимулов, определяющих выбор направления дифференцировки МСК между фибробластоподобными / гладкомышечными клетками с развитым сократительным аппаратом и гораздо менее сократительными белыми и бежевыми адипоцитами.

Результаты диссертационной работы П.А. Тюрина-Кузьмина опубликованы в 34 статьях в российских и международных журналах, из них более половины статей опубликовано в журналах первого квартиля с высоким импакт-фактором. Дополнительно, 13 статей опубликованы в рецензируемых отечественных сборниках научных статей. Результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и симпозиумах.

Принципиальных замечаний при ознакомлении с авторефератом диссертационной работы не возникло.

Судя по автореферату, 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 несомненно заслуживает присуждения искомой степени.

Главный научный сотрудник  
руководитель лаборатории клеточной подвижности  
Института экспериментальной кардиологии  
имени академика В.Н. Смирнова  
Национального медицинского исследовательского  
центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а.

доктор биологических наук, профессор  
раб. тел.:  
эл. почта:

В.П. Ширинский

Подпись д.б.н., профессора В.П.  
Ученый секретарь ИЭК им. ак.  
НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Ми  
доктор медицинских наук

14.05.2024