

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук Мазуриной Наталии Валентиновны на диссертационную работу Чечехина Вадима Игоревича «Регуляция мультипотентных мезенхимных стромальных клеток катехоламинами: сенситизация α 1-адренорецепторов, управление фенотипом, возможное участие в развитии артериальной гипертензии, вызванной ожирением», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных, 1.5.4. Биохимия

Актуальность темы исследования

Ожирение является одной из ключевых проблем современной медицины. Ожирение является фактором риска развития множества заболеваний, в том числе сахарного диабета 2 типа, атеросклероза и артериальной гипертензии. При этом порядка 70% случаев артериальной гипертензии в популяции ассоциированы с ожирением. Механизмы развития артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением, остаются мало изученными. Развитие сопутствующих ожирению заболеваний, приводящих в итоге к инвалидности и преждевременной смерти, диктует необходимость поиска эффективных методов лечения, основанных на патогенетических механизмах их формирования.

Таким образом, работа Чечехина В.И., направленная на изучение механизмов развития артериальной гипертензии на клеточном уровне является актуальной как для фундаментальной физиологии, так и для клинической медицины.

Научная новизна исследования

В рамках данной работы впервые проведено исследование участия мультипотентных стромальных клеток (МСК) в развитии артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением. В рамках данной работы впервые было показано, что МСК в сосудах жировой ткани непосредственно иннервированы окончаниями симпатической нервной системы. Также, изучен механизм норадреналин-зависимого повышения чувствительности МСК к норадреналину. Было показано, что повышение чувствительности МСК к норадреналину связано с увеличением экспрессии α 1A-адренорецепторов за

ИМБП ВХ. № 08/247
от "29" 01 2024 г.

счет активации β 3-адренорецепторов и сигнального каскада Gs/аденилатциклаза/цАМФ/протеинкиназа А. Кроме того, было показано, что β 3-адренорецепторы в сосудах жировой ткани локализуются на МСК, а не на других сосудистых клетках. Также было показано, что при воздействии норадреналина после повышения чувствительности МСК к нему клетки переходят в ГМК-подобный фенотип.

Помимо этого, автором была продемонстрирована возможная связь между способностью МСК к норадреналин-зависимому повышению чувствительности к норадреналину и наличием артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. Было продемонстрировано, что МСК пациентов с ожирением и артериальной гипертензией обладают норадреналин-зависимым механизмом повышения чувствительности к катехоламинам, а МСК пациентов с ожирением без артериальной гипертензии - нет. Кроме того, было показано, что у пациентов с ожирением без артериальной гипертензии α 1A-адренорецепторы локализуются только на МСК, тогда как у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией α 1A-адренорецепторы также обнаруживаются на α -SMA экспрессирующих клетках, вероятно, являющихся ГМК. В данном исследовании впервые показаны результаты, указывающие на новый механизм развития артериальной гипертензии у пациентов с ожирением.

Обоснованность используемых методов исследования

Диссертационная работа выполнена с использованием актуальных и современных методов исследования. Были использованы методы иммуногистохимического анализа экспрессии α 1-адренорецепторов, выделения и культивирования мультипотентных стромальных клеток (МСК), ингибиторный анализ, микроскопический прижизненный анализ уровня внутриклеточного кальция при действии катехоламинов. Анализ уровня экспрессии α 1A-адренорецепторов проведен методами ПЦР в реальном времени и иммуноблоттингом. Также, была использована модель контракции МСК, которая позволила проанализировать влияние норадреналина на сократительность клеток. Помимо этого, в работе использованы современные биоинформатические методы анализа транскриптома одиночных клеток.

Использованные методы являются общепринятыми и адекватными поставленным задачам.

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 117 страницах и состоит из разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение» и «Выводы». Список использованной литературы содержит 217 источников, из них 5 на русском и 212 на иностранном языке. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована, содержит 29 рисунков и 6 таблиц. По теме диссертации опубликовано 8 статей, опубликованных в журналах, включенных в базы данных Scopus, Web of science и RSCI.

Достоверность результатов и обоснованность выводов исследования

Достоверность результатов исследования обеспечена тщательным выбором методов и подготовкой экспериментов, подбором правильных контролей. Проведен адекватный статистический анализ полученных данных. Также проанализированы и использованы данные литературы для подтверждения полученных данных. По результатам работы сформулированы выводы, которые следуют из результатов и точно соответствуют поставленным задачам.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Работа, проведенная автором, расширяет понимание патологических механизмов развития артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением. Материалы диссертации исчерпывающе демонстрируют участие мультипотентных стромальных клеток в развитии артериальной гипертензии, связанной с ожирением. Понимание механизмов развития артериальной гипертензии у пациентов с ожирением может быть перспективным для создания новых лекарственных препаратов, направленных на специфическое лечение данного заболевания.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логично вытекают из полученных результатов. Выводы соответствуют поставленным автором задачам.

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует общепринятым требованиям. Принципиальных замечаний к работе нет.

В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Согласно вашим данным в жировой ткани пациентов с ожирением без артериальной гипертензии $\alpha 1A$ -адренорецепторы экспрессируются на перицитах (мультипотентных мезенхимных стромальных клетках). У пациентов с ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией $\alpha 1A$ -адренорецепторы экспрессируются также на 35,0 % гладкомышечных клеток. Как вы можете объяснить это различие?
2. Сенситизация МСК за счет увеличения экспрессии альфа-адренорецепторов была изучена только в культуре клеток здоровых доноров. Можно ли предполагать, что при длительно существующем ожирении этот механизм будет точно таким же? Или более корректно предполагать, что этот механизм работает преимущественно на этапе формирования артериальной гипертензии?
3. Существуют ли экспериментальные работы по изучению селективных блокаторов $\beta 3$ -адренорецепторов на жировую ткань или МСК жировой ткани?

Заключение

Таким образом, диссертация Чечехина Вадима Игоревича «Регуляция мультипотентных мезенхимных стромальных клеток катехоламинами: сенситизация $\alpha 1$ -адренорецепторов, управление фенотипом, возможное участие в развитии артериальной гипертензии, вызванной ожирением» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача – определена роль мультипотентных мезенхимных стромальных клеток в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении. По своей сути, актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической ценности диссертация Чечехина Вадима Игоревича на тему «Регуляция мультипотентных мезенхимных стромальных клеток катехоламинами: сенситизация $\alpha 1$ -адренорецепторов, управление фенотипом, возможное участие в развитии артериальной гипертензии, вызванной ожирением» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно «Положению о присуждении ученых степеней», утвержденному Постановлением

