

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Чечехина Вадима Игоревича «Регуляция мультипотентных мезенхимных стромальных клеток катехоламинами: сенситизация  $\alpha 1$ -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.

Работа Чечехина В.И. «Регуляция мультипотентных мезенхимных стромальных клеток катехоламинами: сенситизация  $\alpha 1$ -адренорецепторов, управление фенотипом, возможное участие в развитии артериальной гипертензии, вызванной ожирением» посвящена актуальной проблеме — изучению механизмов развития артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. Порядка 70% случаев артериальной гипертензии связывают с развитием у пациентов ожирения. При этом механизмы развития артериальной гипертензии, связанной с ожирением, понятны не до конца. В связи с этим изучение молекулярных механизмов возникновения артериальной гипертензии является актуальным.

В рамках данной работы изучены механизмы влияния норадреналина на чувствительность периваскулярно-расположенных мультипотентных стромальных клеток (МСК). Было показано, что норадреналин транзитивно увеличивает чувствительность клеток к норадреналину за счет повышения уровня функционально активных альфа1А-адренорецепторов. Повышение уровня рецепторов связано с активацией сигнального каскада Бета3-адренорецептор/аденилат циклаза/цАМФ/протеинкиназа А и с запуском трансляции белка рецептора. При этом норадреналин не изменяет транскрипцию мРНК альфа1А-адренорецептора, что очень необычно для регуляции уровня белка в клетках. Данное наблюдение (избирательный эффект на трансляцию) наглядно продемонстрирован с помощью ингибиторов транскрипции (актиномицин Д) и трансляции (циклогексимид). Также показано, что повышение чувствительности периваскулярных клеток (МСК) к норадреналину, вероятно, является одним из механизмов повышения общего периферического сосудистого сопротивления у пациентов с ожирением.

Используя современные методические подходы, такие как анализ транскриптома одиночных клеток, иммуноблоттинг, ПЦР в реальном времени,

прижизненная микроскопия клеток, иммуногистохимический и иммуноферментный анализ, автор представил объективные данные, достоверность которых не вызывает сомнений. Научные положения и выводы основаны на представленных в автореферате результатах исследования. Структура автореферата соответствует классической схеме построения работы с наличием основных разделов и глав. Для лучшего восприятия научных данных автор использует таблицы, рисунки и схемы. Также автор опирается на актуальные данные литературы по теме. Стоит особо отметить очень понятный и четкий язык и наглядные, продуманные картинки в автореферате, которые существенно улучшают восприятие, а также почти полное отсутствие опечаток (см. ниже), что оставляет приятное впечатление от работы.

Достоверность полученных результатов подтверждена не только необходимым объемом биоматериала для анализа, но и методическим дизайном исследования. Основные положения представлены в достаточном количестве публикаций, включая научные журналы, рекомендованные ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Принципиальных замечаний к автореферату Чечехина В.И. не имеется. Имеется небольшой список неточностей и опечаток, которые не умаляют значимости работы. Например,

Рис.2 Подпись. «А. Разные изоформы  $\beta$ -адренорецепторов, ассоциированы с активацией аденилатциклазы.» Запятая не нужна.

Рис. 3. Подпись. Написано «Б.  $\beta_3$ -адренорецепторов (зеленый) не экспрессируются  $\alpha$ -SMA<sup>+</sup> гладкомышечными клетками (красный, одиночные стрелки).» Должно быть « $\beta_3$ -адренорецепторЫ».

Рис. 11 опечатка в подписи к панели рисунков ГДЕ: «Жировая ткань пациентов с ожирением и артериальной гипертензией». Должно быть «гипертензией».

После прочтения интересной работы, у меня возник достаточно общий вопрос, который можно сформулировать следующим образом: возможно ли использовать сделанное автором открытие механизма повышения экспрессии альфа-1А адренорецепторов в ответ на норадреналин-зависимую стимуляцию бета-адренорецепторов в МСК жировой ткани за счет повышения контрактильности сосудов для лечения пациентов с ожирением и артериальной гипертензией? Для лечения пациентов с ожирением без гипертензии? Для лечения непосредственно гипертензии на фоне ожирения? Какие можно

предложить мишени в данной цепочке молекулярных событий, и каков мог бы быть гипотетический механизм действия потенциальных способов терапии?

Таким образом, 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» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пп. № 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842). Вследствие этого, автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5. — Физиология человека и животных, 1.5.4. — Биохимия.

Случанко Николай Николаевич  
доктор биологических наук (по специальности  
03.01.04 – биохимия, биологические науки)  
Ведущий научный сотрудник, заведующий  
лабораторией белок-белковых взаимодействий  
Федерального исследовательского центра  
«Фундаментальные основы биотехнологии»  
РАН, 117071, г. Москва, Ленинский проспект,  
33с2 телефон: +79265397589  
Адрес электронной почты:  
nikolai.sluchanko@mail.ru



Н.Н. Случанко

01 февраля 2024 года

Подпись д.б.н. Н.Н. Случанко заверяю

Ученый секретарь Федерального исследовательского центра  
«Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

Кандидат биологических наук



А.Ф. Орловский