

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.

Актуальность исследования Чечехина В.И. связана с фундаментальными проблемами возникновения артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. В данной работе автор изучает молекулярные механизмы участия мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) и феномена гетерологической сенситизации $\alpha 1A$ -адренорецепторов в развитии артериальной гипертензии у пациентов с ожирением.

В работе автор использует современные молекулярно-генетические, иммунологические и клеточно-биологические методы исследования. В частности, для анализа субпопуляционного состава МСК был использован метод РНК секвенирования одиночных клеток (scRNAseq); для анализа внутриклеточной сигнализации – ингибиторный анализ, иммунофлуоресцентный анализ и CRISPR/Cas-опосредованный нокаут генов рецепторов $\beta 2$ - и $\beta 3$ -адренорецепторов (*ADRB2* и *ADRB3*).

В результате выполнения работы автор показал, что норадреналин транзиторно повышает долю МСК, чувствительных к норадреналину и отвечающих кальциевой сигнализацией на данный гормон. При этом повышается количество функционально-активных $\alpha 1A$ -адренорецепторов в МСК. С помощью ингибиторного анализа автор показал, что повышение уровня $\alpha 1A$ -адренорецепторов связано с преимущественной активацией $\beta 3$ - и меньшей степени $\beta 2$ -адренорецепторов; ведущая роль $\beta 3$ -адренорецепторов

ИМБП ВХ. № 081421 (1)
от «09» 02 2024 г.

была подтверждена также с помощью CRISPR/Cas-опосредованного нокаута. Используя специфические ингибиторы, автор показал, что в повышении чувствительности к норадреналину участвуют аденилатциклаза и протеинкиназа А (ПКА), но не EPAC. Далее с помощью иммунофлуоресцентного и ингибиторного анализов автор показал, что влияние ПКА на уровень $\alpha 1A$ -адренорецептора реализуется посредством активации трансляции. Анализ транскриптома одиночных клеток показал, что под действием норадреналина часть МСК приобретает контрактильный фенотип, при этом во всей популяции МСК происходит активация транскрипционных факторов, связанных с контрактильностью, и усиление контрактильных свойств клеток. Наконец, автор показал, что количество отвечающих на норадреналин кальциевой сигнализацией МСК у пациентов с ожирением, страдающих от артериальной гипертензии, почти в 2 раза больше, чем у пациентов с ожирением без артериальной гипертензии. Достоверность полученных результатов подтверждается применением адекватных статистических методов обработки данных. На основании полученных данных сделаны выводы, соответствующие поставленным задачам. По теме диссертации опубликовано 8 научных статей в рецензируемых журналах, 10 тезисов докладов и материалов конференций и 9 статей в сборниках. Автореферат диссертационной работы построен в соответствии с актуальными требованиями ВАК и суммирует ключевое содержание диссертационной работы. Автореферат написан хорошим языком и содержит качественные иллюстрации, что облегчает восприятие и понимание хода работы и полученных результатов. В этой связи существенных замечаний к работе и оформлению автореферата не возникает.

Таким образом, на основании анализа автореферата диссертации Чечехина Вадима Игоревича можно заключить, что представленная работа имеет все необходимые элементы для соответствия п. № 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ, утвержденного

постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук. Вследствие этого Чечехин Вадим Игоревич заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям 1.5.5. — Физиология человека и животных, 1.5.4. — Биохимия.

Кандидат биологических наук (по специальности 03.00.04 – биохимия, биологические науки)
старший научный сотрудник лаб. клеточной подвижности Института экспериментальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения РФ
121552, Москва, ул. Академика Чазова 15А
Телефон: 8-905-700-0169,
Электронная почта: askerkharcha@gmail.com



Хапчаев Аскер
Юсуфович
«1» февраля 2024 года

Подпись А.Ю. Хапчаева заверяю

Ученый секретарь
Института экспериментальной кардиологии им. акад. В.Н. Смирнова
ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ
доктор медицинских наук



О.С. Плеханова