

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.023.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного
научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических
проблем Российской академии наук

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 15.02.2024 г. № 3

О присуждении Чечехину Вадиму Игоревичу, гражданину Российской
Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Регуляция мультипотентных мезенхимных стромальных
клеток катехоламинами: сенситизация $\alpha 1$ -адренорецепторов, управление
фенотипом, возможное участие в развитии артериальной гипертензии, вызванной
ожирением» по специальностям 1.5.5. – Физиология человека и животных и 1.5.4
— Биохимия принята к защите 04.12.2023 г., протокол № 14 диссертационным
советом 24.1.023.01, созданным на базе Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской
Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук
(ГНЦ РФ – ИМБП РАН), Министерство науки и высшего образования Российской
Федерации, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д.76А, приказ № 937-592 от
16.05.2008 г., приказ о частичном изменении состава № 1577/нк от 16.12.2016 г.

Соискатель – Чечехин Вадим Игоревич, 24 мая 1997 года рождения, в 2020
году окончил специалитет факультета фундаментальной медицины Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ им.
М.В. Ломоносова) по специальности «Лечебное дело». В 2023 году соискатель
Чечехин Вадим Игоревич завершил обучение в очной аспирантуре факультета
фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. Работает младшим
научным сотрудником в научно-исследовательской лаборатории генных и

клеточных технологий кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины МГУ.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины МГУ. Научный руководитель – Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины МГУ. Научный консультант – Ткачук Всеволод Арсеньевич, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, декан факультета фундаментальной медицины МГУ.

Официальные оппоненты:

1. Мазурина Наталия Валентиновна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Государственного научного центра Российской Федерации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
 2. Ельчанинов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией роста и развития «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова Российской академии наук, г. Москва, представила положительное заключение. Заключение составлено Авдониным Павлом Владимировичем, доктором биологических наук, профессором, заведующим лабораторией развития нервной системы, и утверждено доктором медицинских наук, профессором. В заключении указано, что диссертационная работа 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» является законченной научно-квалификационной работой, по актуальности поставленных задач, методическому и научному уровню исследований, их новизне и практической значимости, а также обоснованности выводов диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук (пп. №9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5. – Физиология человека и животных, 1.5.4. – Биохимия.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертационной работы. Соискатель имеет 8 статей в рецензируемых журналах, соответствующих перечню ВАК, из них 4 статьи, входящих в Q1, 10 тезисов докладов и материалов конференций и 9 статей в сборниках.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Тюрин-Кузьмин П. А., Молчанов А. Ю., **Чечехин В. И.** и др. Метаболическая регуляция дифференцировки стволовых клеток млекопитающих // Биохимия. – 2020. – Том 85. № 3. С. 307–323.
2. Хозяинова А. А., Валяева А. А., Арбатский М. С., **Чечехин В. И.** и др. Возможности комплексного анализа данных секвенирования РНК единичных клеток // Биохимия. – 2023. – Том 88, № 2. – С.171–198.
3. **Чечехин В. И.**, Кулебякин К. Ю., Тюрин-Кузьмин П. А. Особенности регуляции гормональной чувствительности стволовых клеток // Онтогенез. – 2022. – Том 53, № 3. – С.163–172.
4. Arbatsky M., Tyurin-Kuzmin P., Kulebyakin K., **Chechekhin V.** et al. Points of Significance: Principal Component Analysis for Biocentric Data Visualization // BioNanoScience. – 2022. – Vol. 12. – P.1366–1380.

5. **Chechekhin V.**, Ivanova A., Kulebyakin K. et al. Alpha1A-and Beta3-Adrenoceptors Interplay in Adipose Multipotent Mesenchymal Stromal Cells: A Novel Mechanism of Obesity-Driven Hypertension // Cells. – 2023. – Vol. 12, N 585. – P.1–14.
6. **Chechekhin V.**, Kulebyakin K., Kokaev R., Tyurin-Kuzmin P. GPCRs in the regulation of the functional activity of multipotent mesenchymal stromal cells // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2022. – Vol. 10. – P.953374.
7. Tyurin-Kuzmin P., **Chechekhin V.**, Ivanova A. et al. Noradrenaline Sensitivity Is Severely Impaired in Immortalized Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Line // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, N 12. – P.3712.
8. Tyurin-Kuzmin P., Karagyaur M., Kulebyakin K., Dyikanov D., **Chechekhin V.** et al. Functional heterogeneity of protein kinase a activation in multipotent stromal cells // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, N 12. – P.4442.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На автореферат поступило 7 положительных отзывов от:

1. Доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией белок-белковых взаимодействий Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Случанко Николая Николаевича. Отзыв положительный, замечания редакционного характера.
2. Кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории клеточной подвижности Института экспериментальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ, Хапчаева Аскера Юсуфовича. Отзыв положительный, замечаний нет.
3. Кандидата биологических наук, доцента, заведующего лабораторией клинических смарт-нанотехнологий института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России, Кошелевой Настасьи Владимировны. Отзыв положительный, вопросы уточняющего характера.

4. Кандидата биологических наук, доцента кафедры генетической и клинической психологии факультета психологии Национального исследовательского Томского государственного университета, Есипенко Елены Александровны. Отзыв положительный, замечания редакционного характера.

5. Кандидата биологических наук, и.о. заведующего лабораторией генетики высшей нервной деятельности, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии имени Павлова Российской академии наук, Зачепило Татьяны Геннадьевны. Отзыв положительный, замечаний нет.

6. Кандидата биологических наук, младшего научного сотрудника группы метаболических основ патологии отдела метаболизма и редокс-биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Ивановой Александры Дмитриевны. Отзыв положительный, вопросы уточняющего характера.

7. Доктора биологических наук, главного научного сотрудника с возложением обязанностей заведующего лабораторией структуры и функций мышечных белков Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Вихлянцева Ивана Милетьевича. Отзыв положительный, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается необходимостью привлечения специалистов в области биохимии клеток, строения сосудов, ожирения и развития артериальной гипертензии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований выявлены механизмы регуляции мультипотентных мезенхимных стромальных клеток катехоламинами и их возможную связь с развитием артериальной гипертензии, связанной с ожирением. Автором впервые

был изучен уникальный механизм регуляции чувствительности МСК к норадреналину. Для этого были использованы актуальные молекулярно-генетические методы исследования, такие как прижизненная микроскопия клеток, иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг, ПЦР в реальном времени и CRISPR/Cas-опосредованный нокаут. Этот комплексный подход позволил выяснить механизм повышения чувствительности МСК к норадреналину. Чечехин В.И. показал, что норадреналин повышает уровень функциональных $\alpha 1A$ -адренорецепторов в МСК за счет запуска сигнального каскада $\beta 3$ -адренорецептор/аденилат циклаза/цАМФ/протеинкиназа А. Также, автор изучил возможную роль данного феномена в физиологических и патологических процессах. Используя РНК секвенирование одиночных клеток, автор выяснил, что воздействие на индуцированные $\alpha 1A$ -адренорецепторы приводит к переходу МСК в контрактильный фенотип. Данные РНК секвенирования автор подтвердил функциональным тестом на контрактильность МСК. Также автор показал, что $\alpha 1A$ -адренорецепторы в сосудах жировой ткани локализуются на перицитах, которые при выделении в культуру попадают в популяцию МСК. Помимо этого, Чечехин В.И. выяснил, что повышение чувствительности клеток к норадреналину, вероятно, связано с развитием артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. МСК пациентов с ожирением, страдающих от артериальной гипертензии, имели способность повышать чувствительность к норадреналину, а клетки пациентов с ожирением без артериальной гипертензии нет. Эти данные также коррелировали с иммуногистохимической картиной изменения экспрессии $\alpha 1A$ -адренорецепторов в жировой ткани пациентов с ожирением. Уровень $\alpha 1A$ -адренорецепторов в сосудах жировой ткани пациентов с ожирением и артериальной гипертензией был выше, чем у пациентов с ожирением без артериальной гипертензии.

Научно-практическая значимость исследования в том, что полученные в процессе экспериментальной работы результаты помогают понять механизмы регуляции МСК норадреналином и участие этих клеток в развитии артериальной гипертензии, связанной с ожирением. Полученные результаты могут лечь в основу дальнейших исследований механизмов развития артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. Помимо этого, данное исследование может быть

использовано для разработки терапии артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что диссертационная работа выполнена с использованием современных молекулярно-биологических методов и адекватной статистической обработки данных. Выносимые на защиту положения и выводы основаны на достоверных результатах экспериментов, проиллюстрированных графиками и таблицами. Сформулированные в работе выводы базируются на анализе собственных экспериментальных данных и являются корректными.

Личный вклад диссертанта состоит в непосредственном участии автора во всех этапах исследовательского процесса: планировании исследований, сборе и обработке экспериментальных данных. Автор лично осуществлял проверку статистических гипотез, интерпретацию полученных результатов, писал текст диссертации и автореферата. Все полученные результаты диссертационной работы были представлены автором на российских и международных конференциях, а также совместно с научным руководителем и научным консультантом опубликованы в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируемых в базах данных Web of Science и/или Scopus.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, касающиеся описания методических приемов, использования сокращений, которые не носили принципиального характера. В ходе защиты диссертации были заданы вопросы об особенностях методических подходов, изменения фенотипа клеток в сторону контракильного, а также возможном использовании результатов работы для разработки терапии ожирения.

Соискатель Чечехин В.И. ответил на высказанные замечания и привел собственную аргументацию, из которой следовало, что все необходимые требования к использованным методическим приемам были выполнены и описаны в разделах диссертационной работы. Также соискатель Чечехин В.И. ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы, касающиеся изучения фенотипа, функционального состояния мультипотентных мезенхимных стромальных клеток и

возможностях применения результатов работы для разработки терапии артериальной гипертензии, связанной с ожирением.

На заседании 15.02.2024 г. диссертационный совет принял решение: за разработку научной задачи, имеющей важное значение для отраслей знаний 1.5.5. – Физиология человека и животных, 1.5.4. - Биохимия, об особенностях регуляции мультипотентных мезенхимных стромальных клеток катехоламинами, о сенситизации $\alpha 1$ -адренорецепторов, управлении фенотипом МСК и возможном участии в развитии артериальной гипертензии, вызванной ожирением, присудить Чечехину В.И. ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5. – Физиология человека и животных, 1.5.4. – Биохимия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 28 человек, из них 12 докторов наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, 3 доктора наук по специальности 1.5.4. – Биохимия, участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 28, против присуждения ученой степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, академик РАН

Орлов Олег Игоревич

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат биологических наук

Поддубко Светлана Викторовна

« 16 » февраля 2024 г.