

Заключение диссертационного совета МГУ.015.10
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Решение диссертационного совета от 04.12.2024 года № 5

О присуждении Чистякову Дмитрию Викторовичу, гражданину РФ, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Омиксные подходы в изучении взаимосвязи профиля оксипептинов с изменениями системы врожденного иммунитета: клеточные модели и заболевания человека» по специальностям 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» и 1.1.10 «Биомеханика и биоинженерия» принята к защите диссертационным советом 18.09.2024, протокол № 2.

Соискатель Чистяков Дмитрий Викторович, 1986 года рождения, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук в 2015 году в диссертационном совете Д501.001.76, созданном на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Соискатель работает ведущим научным сотрудником отдела биокинетики Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена в отделе биокинетики Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный консультант - доктор химических наук Сергеева Марина Глебовна, ведущий научный сотрудник отдела биокинетики Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

1. Шайтан Алексей Константинович, доктор физико-математических наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры биоинженерии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

2. Пустыльняк Владимир Олегович, доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией молекулярной патологии Института медицины и медицинских технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
3. Шеваль Евгений Валерьевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией ультраструктуры клеточного ядра Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области биоинформатики, изучения внутриклеточных сигнальных каскадов и клеточных моделей, а также наличием большого количества публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по тематике диссертации соискателя.

Соискатель имеет 40 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 22 работы, из них 22 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» и 1.1.10 «Биомеханика и биоинженерия».

Основные публикации по теме диссертации (в скобках приведен объем публикации и вклад автора в печатных листах):

1. Dmitry V Chistyakov, Nadezhda V Azbukina, Alexander V Lopachev, Sergei V Goriainov, Alina A. Astakhova, Elena V Ptitsyna, Anna S. Klimenko, Vsevolod V Poleshuk, Rogneda B. Kazanskaya, Tatiana N. Fedorova, Marina G. Sergeeva. Plasma oxylin profiles reflect Parkinson's disease stage. // Prostaglandins & Other Lipid Mediators – 2023; P106788, doi:10.1016/j.prostaglandins.2023.106788, JIF (для WoS) = **2,5**, (0,63/0,38).
2. Д.В. Чистяков, Л.В. Коваленко, М.Ю. Донников, М.Г. Сергеева. Профили оксипинов в крови как маркеры патогенеза онкологических заболеваний. // Биохимия - 2023 том 88, № 5, стр. 761-772; doi: 10.31857/S0320972523050056, SJR (для Scopus) = **0,14**, (0,56/0,45).
3. Chistyakov Dmitry V., Guryleva Mariia V., Stepanova Elena S., Makarenkova Lyubov M., Ptitsyna Elena V., Goriainov Sergei V., Nikolskaya Arina I., Astakhova Alina A., Klimenko Anna S., Bezborodova Olga A., Rasskazova Elena A., Potanina Olga G., Abramovich Rimma A., Nemtsova Elena R., Sergeeva Marina G. Multi-Omics Approach Points to the Importance of Oxylin Metabolism in Early-Stage Breast Cancer. // *Cancers* - 2022, V. 14, № 8; P2041, doi: 10.3390/cancers14082041, JIF (для WoS) = **4,5**, (0,94/0,56).

4. Chistyakov Dmitry V., Goriainov Sergei V., Astakhova Alina A., Sergeeva Marina G. High Glucose Shifts the Oxylin Profiles in the Astrocytes towards Pro-Inflammatory States. // *Metabolites* - 2021, V. 11, № 5, p. 311; doi:10.3390/metabo11050311, JIF (для WoS) = **3,4**, (0,88/0,7).
5. Guryleva Mariia V., Chistyakov Dmitry V., Lopachev Alexander V., Goriainov Sergei V., Astakhova Alina A., Timoshina Yulia A., Khutorova Anastasiya V., Fedorova Tatiana N., Sergeeva Marina G. Modulation of the Primary Astrocyte-Enriched Cultures' Oxylin Profiles Reduces Neurotoxicity. // *Metabolites* - 2021, V. 11, № 8; P.498, doi:10.3390/metabo11080498, JIF (для WoS) = **3,4**, (0,81/0,49).
6. Azbukina Nadezhda V., Chistyakov Dmitry V., Goriainov Sergei V., Kotelin Vladislav I., Fedoseeva Elena V., Petrov Sergey Yu, Sergeeva Marina G., Iomdina Elena N., Zernii Evgeni Yu. Targeted Lipidomic Analysis of Aqueous Humor Reveals Signaling Lipid-Mediated Pathways in Primary Open-Angle Glaucoma. // *Biology* - 2021, V. 10, № 7, P.658; doi:10.3390/biology10070658, JIF (для WoS) = **3,6**, (1,06/0,64).
7. Chistyakov Dmitry V., Astakhova Alina A., Goriainov Sergei V., Sergeeva Marina G. Comparison of PPAR Ligands as Modulators of Resolution of Inflammation, via Their Influence on Cytokines and Oxylin Release in Astrocytes. // *International Journal of Molecular Sciences* - 2020, V. 21, № 24, P. 9577; doi:10.3390/ijms21249577, JIF (для WoS) = **4,9**, (1/0,8).
8. Chistyakov Dmitry V., Nikolskaya Arina I., Goriainov Sergei V., Astakhova Alina A., Sergeeva Marina G. Inhibitor of Hyaluronic Acid Synthesis 4-Methylumbelliferone as an Anti-Inflammatory Modulator of LPS-Mediated Astrocyte Responses. // *International Journal of Molecular Sciences* - 2020, V. 21, № 21, P. 8203; doi:10.3390/ijms21218203, JIF (для WoS) = **4,9**, (1/0,6).
9. Chistyakov Dmitry V., Gavrish Gleb E., Goriainov Sergei V., Chistyakov Viktor V., Astakhova Alina A., Azbukina Nadezhda V., Sergeeva Marina G. Oxylin Profiles as Functional Characteristics of Acute Inflammatory Responses in Astrocytes Pre-Treated with IL-4, IL-10, or LPS. // *International Journal of Molecular Sciences* - 2020, V. 21, № 5, P. 1780; doi:10.3390/ijms21051780, JIF (для WoS) = **4,9**, (0,88/0,53).
10. Azbukina Nadezhda V., Lopachev Alexander V., Chistyakov Dmitry V., Goriainov Sergei V., Astakhova Alina A., Polshuk Vsevolod V., Kazanskaya Rogneda B., Fedorova Tatiana N., Sergeeva Marina G. Oxylin Profiles in Plasma of Patients with Wilson's Disease. // *Metabolites* - 2020, V. 10, № 6; P.222, doi:10.3390/metabo10060222, JIF (для WoS) = **3,4**, (0,94/0,56).
11. Chistyakov Dmitry V., Astakhova Alina A., Azbukina Nadezhda V., Goriainov Sergei V., Chistyakov Viktor V., Sergeeva Marina G. Cellular Model of Endotoxin Tolerance in Astrocytes: Role of Interleukin 10 and Oxylin. // *Cells* - 2019, V. 8, № 12, P. 1553; doi:10.3390/cells8121553, JIF (для WoS) = **5,1**, (0,63/0,5).

12. Chistyakov DV, Astakhova AA, Azbukina NV, Goriainov SV, Chistyakov VV, Sergeeva MG. High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Differentially Influences Oxylipins Synthesis in Course of Neuroinflammation. // International Journal of Molecular Sciences - 2019, V. 20, № 16, P. 3894; doi:10.3390/ijms20163894, JIF (для WoS) = **4,9**, (0,88/0,7).
13. Alina Astakhova, Dmitry Chistyakov, Dominique Thomas, Gerd Geisslinger, Bernhard Brüne, Marina Sergeeva, Dmitry Namgaladze. Inhibitors of Oxidative Phosphorylation Modulate Astrocyte Inflammatory Responses through AMPK-Dependent Ptg2 mRNA Stabilization. // Cells - 2019, V. 8, № 10, P. 1185; doi:10.3390/cells8101185, JIF (для WoS) = **5,1**, (0,69/0,4).
14. Chistyakov DV, Azbukina NV, Astakhova AA, Polozhintsev AI, Sergeeva MG, Reiser G. Toll-like receptors control p38 and JNK MAPK signaling pathways in rat astrocytes differently, when cultured in normal or high glucose concentrations // Neurochemistry International - 2019, V. 131, P. 104513; doi:10.1016/j.neuint.2019.104513, JIF (для WoS) = **4,4**, (0,5/0,4).
15. Chistyakov Dmitry V., Grabeklis Sevil, Goriainov Sergei V., Chistyakov Viktor V., Sergeeva Marina G., Reiser Georg. Astrocytes synthesize primary and cyclopentenone prostaglandins that are negative regulators of their proliferation // Biochemical and Biophysical Research Communications - 2018, № 2, P. 204-210; doi:10.1016/j.bbrc.2018.04.040, JIF (для WoS) = **2,5**, (0,44/0,35).
16. Astakhova A.A., Chistyakov D.V., Sergeeva M.G., Reiser G. Regulation of the ARE-binding proteins, TTP (tristetraprolin) and HuR (human antigen R), in inflammatory response in astrocytes // Neurochemistry International - 2018, том 118, P. 82-90; doi:10.1016/j.neuint.2018.04.014, JIF (для WoS) = **4,4**, (0,56/0,34).
17. Chistyakov Dmitry V., Astakhova Alina A., Sergeeva Marina G. Resolution of inflammation and mood disorders // Experimental and Molecular Pathology - 2018, V. 105, P. 190-201; doi:10.1016/j.yexmp.2018.08.002, JIF (для WoS) = **2,8**, (0,75/0,6).
18. Chistyakov Dmitry V., Azbukina Nadezda V., Lopachev Alexandr V., Kulichenkova Ksenia N., Astakhova Alina A., Sergeeva Marina G // Rosiglitazone as a Modulator of TLR4 and TLR3 Signaling Pathways in Rat Primary Neurons and Astrocytes. International Journal of Molecular Sciences - 2018, V. 19, № 1, P.113; doi:10.3390/ijms19010113, JIF (для WoS) = **4,9**, (0,69/0,55).
19. Chistyakov D.V., Azbukina N.V., Astakhova A.A., Goriainov S.V., Chistyakov V.V., Sergeeva M.G. Sex-Mediated Differences in LPS Induced Alterations of TNF α , IL-10 Expression, and Prostaglandin Synthesis in Primary Astrocytes // International Journal of Molecular Sciences - 2018, V. 19, № 9, P.2793; doi:10.3390/ijms19092793, JIF (для WoS) = **4,9**, (0,88/0,7).
20. Е.В. Панкевич, А.А. Астахова, Д.В. Чистьяков, М.Г. Сергеева. Противовоспалительный эффект росиглитазона реализуется через модуляцию стабильности мРНК интерлейкина 10 и циклооксигеназы 2 в астроцитах // Биохимия - 2017. №11, Т.82. стр. 1624-1634; doi:10.1134/S0006297917110050, SJR (для Scopus) = **0,14**, (0,56/0,34).

21. Буянова С. М., Чистяков Д.В., Астахова А.А., Сергеева М.Г. Влияние дегидроэпиандростерона на воспалительный ответ астроглиальных клеток // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии - 2017. - №5, Т.34. стр. 22-29; doi: 10.7868/S0233475517050036, SJR (для Scopus) = **0,14**, (0,44/0,26).
22. Guryleva, M. V., Penzar, D.D., Chistyakov, D.V., Mironov, A.A., Favorov, A. V., Sergeeva, M.G. (2022) Investigation of the Role of PUFA Metabolism in Breast Cancer Using a Rank-Based Random Forest Algorithm // Cancers - 2017 V.14, №19, P.4663, doi: 10.3390/cancers14194663, JIF (для WoS) = **4,5**, (0,94/0,26).

На диссертацию и автореферат поступило 6 дополнительных отзывов, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития математической биологии, биоинформатики и биомеханики и биоинженерии, в частности решена важная научная проблема выявления механизмов регуляции Толл-подобных рецепторов в глиальных клетках мозга – астроцитах, выявлены ключевые узлы проведения сигнального пути, с помощью омиксных подходов описано изменение профиля сигнальных липидов - оксипинов при различных моделях клеточных адаптаций на астроцитах, охарактеризован профиль оксипинов в плазме крови пациентов с различными заболеваниями.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Активация TLR-сигнальных путей на астроцитах приводит к комплексному воспалительному ответу, включающему изменение в экспрессии цитокинов, гиалуроновой кислоты, активации внутриклеточных сигнальных каскадов MAPK и синтезу широкого спектра провоспалительных оксипинов.
2. При активации TLR4 рецептора на клеточный ответ влияют такие факторы, как концентрация сыворотки в среде культивирования и пол животного, используемого для выделения первичных клеток.
3. Воспалительный ответ в астроцитах проходит с участием механизмов деградации мРНК, включая изменение локализации стабилизирующего деградацию белка HUR и изменение экспрессии участвующего в деградации мРНК белка TTP; скорость деградации мРНК участников воспалительного ответа можно модулировать низкомолекулярными ингибиторами.

4. Клеточная адаптация астроцитов к действию цитокинов, гиалуроновой кислоты, глюкозы и низким концентрациям эндотоксина влияет на TLR-стимулированный клеточный ответ, вызывая как активацию ответа, так и толерантность к действию стимула.
5. Профиль оксипинов крови можно модулировать с помощью низкомолекулярных ингибиторов, снижая концентрацию провоспалительных метаболитов и повышая количество соединений, ускоряющих завершение воспалительного ответа.
6. Профиль оксипинов может являться характеристической подписью для неврологических заболеваний на примере болезни Паркинсона, нарушения метаболизма (болезнь Вильсона-Коновалова), онкологии (рак молочной железы), заболеваний глаза (глаукома).
7. Транскриптомный профиль генов метаболизма оксипинов в ткани патологии не соотносится с изменением профиля оксипинов в крови. Анализ транскрипционных профилей ткани патологии выявил ключевые гены метаболизма оксипинов, позволяющие характеризовать молекулярные подтипы заболевания (на примере рака молочной железы).

На заседании 04.12.2024 года диссертационный совет принял решение присудить Чистякову Дмитрию Викторовичу ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 11 человек, из них докторов наук по специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» - 7, из них докторов наук по специальности 1.1.10 «Биомеханика и биоинженерия» - 4, участвовавших в заседании, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 11, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель совета, д.х.н., проф.

Швядас В. К.

Ученый секретарь совета, к.х.н.

Шаповалова И. В.

16.04.2024