

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Горбатенко Владислава Олеговича на тему:
«Взаимосвязь врожденного иммунитета и энергетического метаболизма в клеточной модели гипергликемии на первичных астроцитах», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия

Формирование иммунометаболизма как междисциплинарной области на стыке клеточной биологии, биохимии и биоинженерии позволило по-новому взглянуть на механизмы регуляции воспаления в центральной нервной системе. Астроциты, наиболее многочисленная глиальная популяция, занимают ключевое положение на стыке энергетического метаболизма и врождённого иммунитета мозга: обеспечивая метаболическую поддержку нейронов, они одновременно экспрессируют толл-подобные рецепторы, обеспечивающие дифференцированный ответ на бактериальные (TLR4) и вирусные (TLR3) стимулы. При этом влияние уровня глюкозы на TLR-опосредованные воспалительные ответы астроцитов, роль пуринергической сигнализации и модулирующий потенциал метформина оставались практически неизученными. Диссертация Горбатенко В.О. направлена на восполнение этого пробела, что определяет высокую актуальность и своевременность исследования.

Впервые проведена комплексная характеристика энергетического метаболизма первичных астроцитов, адаптированных к гипергликемии, с использованием технологии анализа биоэнергетики в реальном времени (Seahorse XFp). Установлено, что длительная адаптация к повышенной концентрации глюкозы (22,5 мМ) приводит к метаболическому перепрограммированию: снижению базального гликолиза и увеличению дыхательной ёмкости митохондрий. Острая стимуляция TLR4 (LPS) и TLR3 (PIC) не вызывала существенной перестройки энергетического обмена, однако гликемический статус модифицировал провоспалительный ответ на уровне цитокинов. Гипергликемия усиливала экспрессию TNF α , IL-6 и IL-1 β при TLR4-активации и по-разному изменяла профиль воспалительных маркеров при стимуляции TLR3, причём различия затрагивали как провоспалительные, так и противовоспалительные компоненты.

Впервые проведён системный анализ влияния метформина на энергетический метаболизм, цитокиновый ответ и сигнальные пути (ERK1/2, p38, STAT3, NF- κ B) в условиях нормо- и гипергликемии. Установлено контекстно-

зависимое действие метформина: препарат индуцирует сдвиг метаболизма в сторону гликолиза и проявляет противовоспалительные свойства, эффективность которых определяется как концентрацией глюкозы, так и типом TLR-пути. Противовоспалительное действие метформина реализуется через подавление фосфорилирования ERK1/2 и STAT3, причём выраженность этих эффектов выше в условиях гипергликемии. С применением UPLC-MS/MS впервые охарактеризовано влияние метформина на профили оксипинов при комбинированном воздействии гипергликемии и TLR-стимулов, что позволило детально описать регуляцию COX-, LOX- и CYP-зависимых путей метаболизма липидных медиаторов.

Отдельного внимания заслуживает исследование роли внеклеточного АТФ как DAMP-сигнала. Автором показано, что АТФ не является классическим провоспалительным стимулом для астроцитов: он не индуцирует экспрессию цитокинов и активацию NF-κB, но модулирует профиль оксипинов через COX-путь, что может способствовать разрешению воспаления. Выявлены синергетические эффекты совместного действия АТФ и метформина в условиях нормогликемии, отсутствующие при гипергликемии, что указывает на сложную регуляцию пуриnergической сигнализации в зависимости от метаболического контекста.

Результаты вносят существенный вклад в понимание механизмов нейровоспаления при метаболических нарушениях и открывают перспективы для управления метаболическим окружением нейроглиальных клеток с целью повышения выживаемости и эффективности биоинженерных тканевых конструкций. Разработанная клеточная модель гипергликемии на первичных астроцитах может использоваться как биоинженерная платформа для оптимизации условий культивирования и фармакологической модуляции в клеточных нейроглиальных системах.

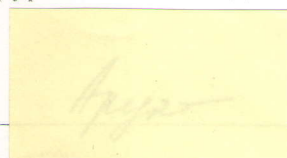
Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением комплекса современных методов (Seahorse XFp, ПЦР, вестерн-блоттинг, ELISA, UPLC-MS/MS) с корректной статистической обработкой. Основные результаты опубликованы в трёх статьях в международных рецензируемых журналах и представлены на конференциях, включая FEBS2024. Сформулированные выводы логично вытекают из экспериментальных данных и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

На основании автореферата можно отметить, что диссертационная работа Горбатенко Владислава Олеговича представляет собой завершённую

научно-квалификационную работу, результаты которой обладают научной новизной и имеют как фундаментальное, так и практическое значение. Содержание диссертации соответствует специальности 1.1.10. — «Биомеханика и биоинженерия». Диссертация отвечает критериям, определённым пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Соискатель Горбатенко Владислав Олегович заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. «Биомеханика и биоинженерия».

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории роста и развития
НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

«10» 06 2026 г.



Арутюнян И.В.

НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (117418,
Москва, ул. Цюрупы, д. 3)

Подпись Арутюнян И.В. заверяю

