

**ОТЗЫВ официального оппонента на диссертацию на соискание
ученой степени кандидата биологических наук Горбатенко
Владислава Олеговича на тему: «Взаимосвязь врожденного
иммунитета и энергетического метаболизма в клеточной модели
гипергликемии на первичных астроцитах» по специальности 1.1.10.
Биомеханика и биоинженерия**

Актуальность избранной темы

Исследования последних десятилетий показали, что все клетки человеческого организма вовлечены в большое число различных функций, причем, выполнение некоторых функций может препятствовать выполнению других. Регуляция такой многофункциональности достаточно сложна, и развитие множества заболеваний связано с ее нарушениями. Работа Горбатенко В.О. посвящена изучению взаимодействий между двумя функциями астроцитов – метаболической и участием в реакциях врожденного иммунитета. Сочетание этих двух функций достаточно нелогично с инженерной точки зрения. Более того, в мозге есть клетки, которые выполняют только одну из этих функций (микроглия). Астроциты являются одним из наиболее ярких примеров клеток, от которых зависят разные, внешне несовместимые процессы. Изучение этих взаимосвязей между отдельными функциями представляет научный, а потенциально, и прикладной интерес. Именно этому посвящена работа Горбатенко В.О., ее актуальность не вызывает сомнения.

**Степень обоснованности положений, выносимых на защиту,
научных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,
их достоверность и новизна**

Выносимые на защиту положения хорошо обоснованы полученным экспериментальным материалом, подробно и квалифицированно описаны и проиллюстрированы. В диссертации подробно описано научное значение

и практические следствия проведенных исследований. Достоверность и новизна работы не вызывают сомнения. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах, причем, в двух из них Горбатенко В.О. является первым автором.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 странице и состоит из следующих разделов: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты и их обсуждение, Заключение, Основные результаты и выводы. Рукопись содержит 21 рисунок и 4 таблицы. Список литературы включает 233 источника.

Раздел Введение содержит краткую характеристику работы, в нем приводится описание актуальности исследования, также в нем сформулированы цели и задачи исследования. Этот раздел написан достаточно подробно и емко, что позволяет легко войти в чтение основного текста этой сложной для восприятия работы.

Обзор литературы написан сжато, но четко сфокусирован на тех темах, которые являлись предметом изучения.

Раздел Результаты включает не только описание, но и обсуждение результатов, что в рамках представленной работы следует признать удачным ходом. Работа содержит последовательность достаточно сложных для понимания экспериментов, причем, эксперименты формируют цепочку, в которой каждый последующий эксперимент зависит от выводов, сделанных в предшествующих. Последовательное обсуждение существенно упрощает чтение работы. Вероятно, именно такая организация является оптимальной в этом случае.

В работе последовательно описываются следующие результаты. В ходе исследования на первичной культуре астроцитов крысы, адаптированных к нормогликемическим и гипергликемическим условиям, было показано, что длительная адаптация к повышенной концентрации

глюкозы существенно перестраивает базальные параметры гликолиза и митохондриального дыхания астроцитов, формируя отличный от нормогликемии “метаболический фенотип”. Использование этого термина кажется слишком смелым (речь идет о краткосрочном эффекте гипергликемии). Показано, что этот сдвиг в энергетическом метаболизме при адаптации к гипергликемии определяет характер и выраженность ответа астроцитов на активацию врожденного иммунитета: при стимуляции TLR4 в условиях гипергликемии наблюдалось усиление экспрессии провоспалительных цитокинов, повышение продукции СОХ-зависимых оксилипинов, а также активация сигнальных путей ERK1/2 и STAT3. Отдельный раздел посвящен анализу продукции активных форм кислорода. Показано увеличение продукции активных форм кислорода в гипергликемических условиях. Интересно, что при активации TLR3 адаптация к гипергликемии оказывала иное действие на воспалительный профиль. Полученные данные о влиянии метаболической адаптации астроцитов к глюкозе на TLR-зависимые ответы дополнены результатами исследования пуриnergической системы: установлено, что внеклеточный АТР активирует в астроцитах сигнальные каскады MAPK (ERK1/2, p38), STAT3 и NF-κB, а характер этого ответа также модулируется условиями гликемии.

Таким образом, совокупность полученных результатов демонстрирует, что адаптация астроцитов к повышенной концентрации глюкозы формирует провоспалительный метаболический контекст, который усиливает и качественно изменяет ответы на активацию как TLR3/TLR4, так и пуриnergических рецепторов. Автор считает, что эти наблюдения имеют значение для понимания характера протекания нейровоспаления.

Отдельно необходимо отметить эксперименты, в которых использовался метформин – распространенный и доступный препарат против диабета 2-го типа. В частности, было показано модулирующее

действие метформина на энергетический метаболизм астроцитов. Кроме того, метформин снижает синтез провоспалительных цитокинов (противовоспалительное действие), а гипергликемия снижает противовоспалительные эффекты метформина.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Вся работа производит очень хорошее впечатление, причем это касается как самих экспериментов – многочисленных и аккуратно поставленных, так и стиля их описания. Автор одновременно варьирует множество параметров (концентрация глюкозы, активация врожденного иммунитета, действие метформина), при этом описывая и обсуждая эксперименты последовательно, логично и полно. Однако само исследование вызывает ряд вопросов. Во-первых, автор не очень пытается объяснить какое отношение поставленные эксперименты имеют к происходящему в мозге (в норме или при патологиях) процессам. Например, возможны ли условия гипергликемии именно в такой концентрации, как использовано в работе? Достижима ли в мозге такая концентрация метформина? Фокус на культурах выливается в достаточно странный последний вывод (“Клеточная модель гипергликемии на первичных астроцитах... может использоваться в качестве платформы для рационального проектирования условий культивирования...”). Не очень понятно, ни что собирается культивировать автор, ни зачем.

Во-вторых, некоторая теоретическая непроработанность касается и трактовки данных. Так, не всегда понятно, как связаны отдельные эксперименты, особенно учитывая их невероятную сложность (автор одновременно варьирует три параметра – концентрацию глюкозы, особенности воспалительного ответа и действие метформина).

В-третьих, некоторые эксперименты сложно трактуются. Например, автор большое значение придает изменению профиля оксипинолов.

Возникает вопрос, какое отношение это имеет к изучаемым вопросам? Это изменение имеет какое-то физиологическое значение или эти изменения в пределах нормы реакции?

И необходимо сделать одно формальное замечание по оформлению. В автореферате автор использует крайне странный способ обозначения рисунков (например, рис. 4.a). В текст все обозначено традиционно, без лишней точки.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия (по биологическим наукам), а именно следующим ее направлениям: 11. Разработка инженерных принципов и развитие концепции инженерного подхода в биологии для создания искусственных органов, для компенсации недостаточности физиологических функций; 14. Применение клеточной терапии в регенеративной медицине, восстановление поврежденных тканей с помощью активации эндогенных стволовых клеток или с помощью трансплантации клеток.

Заключение

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на

соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Горбатенко Владислав Олегович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия.

Официальный оппонент:

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»

Шеваль Евгений Валерьевич

05.06.2026

Контактные данные:

тел.: +7 (495) 939-53-59, e-mail: fxb@genebee.msu.su

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 03.03.04 – Клеточная биология гистология

Адрес места работы:

119234, г. Москва, тер. Ленинские горы, д. 1, стр. 40

Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Тел.: +7 (495) 939-53-59; e-mail: fxb@belozerskv.msu.su

ПОДПИСЬ
УДОЛЖИТЕЛЬНО
ЗАВ. КАБ. ТЕЛ. АРИФ.
И.И. СИДОРОВА