

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Мичуриной Светланы Сергеевны на тему «Регуляция поглощения и утилизации глюкозы под действием интерлейкина-4 в адипоцитах», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Диссертационная работа Мичуриной С.С. посвящена исследованию метаболических патологий при развитии ожирения и ассоциированных с ним заболеваниях, таких как метаболическом синдром, сахарный диабет 2 типа, сердечно–сосудистые и онкологические заболевания. По оценке всемирной федерации ожирения, в 2020 году 38% людей в мире имели избыточную массу, а 14% страдали от ожирения, что делает данное диссертационное исследование особенно актуальным и перспективным.

В фокусе данного диссертационного исследования находилось изучение механизмов хронического воспаления, развивающегося в жировой ткани при ожирении. По современным представлениям именно воспалительный процесс является потенциальным триггером нарушения инсулиновой чувствительности и изменения метabolизма углеводов и липидов. Изменения физиологии жировой ткани при ожирении приводят к метаболической перегрузке и увеличению накопления триацилглицеридов, развитию гипоксии, возникновению окислительного стресса и, как результат, гибели клеток.

Для снижения последствий воспаления в жировой ткани в своей работе диссертант предложила рассмотреть использование антивоспалительного инсулинсensитизирующего цитокина интерлейкина-4 (ИЛ-4). До начала диссертационного исследования было известно, что ИЛ-4 ингибирует адипогенез и активирует липолиз в адипоцитах, но механизмы регуляции оставались неизученными. Для исследования механизмов метаболического действия ИЛ-4 в работе использовались зрелые адипоциты, полученные с помощью дифференцировки фибробластов линии 3T3-L1.

Мичуриной С.С. проделана большая экспериментальная работа, в которой был использован широкий спектр современных методов исследования, таких как модификация адипоцитов для изучения механизмов действия ИЛ-4, для которой клетки трансдуцировали вектором, кодирующим shRNK для подавления экспрессии транскрипционного фактора STAT6; определение скорости поглощения  $^3\text{H}$ -2-дезоксиглюкозы, а также включения  $^{14}\text{C}$ -атомов из  $^{14}\text{C}$ -глюкозы в водорастворимые и гидрофобные метаболиты меченых соединений, выполненное методом жидкостной сцинтилляции; измерение активности термогенеза и исследование морфологии липидных капель в адипоцитах с помощью термочувствительного флуоресцентного зонда ERthermAC и липофильного зонда BODIPY493/503.

Результатом работы стал комплексный анализ действия противовоспалительного цитокина ИЛ-4 на метаболизм глюкозы и триацилглицеридов в жировых клетках. Автором было показано, что ИЛ-4 усиливает поглощение глюкозы для последующего метаболирования в ходе гликолиза и окислительного фосфорилирования. Добавление ИЛ-4 также значительно увеличивало активность самого гликолиза.

Ранее считалось, что классический механизм действия ИЛ-4 связан с активностью транскрипционного фактора STAT6. В диссертации автор показала, что подавление экспрессии транскрипционного фактора STAT6 не снижает активацию поглощения глюкозы в адипоцитах под действием ИЛ-4. По результатам измерения поглощения неметаболизируемого аналога глюкозы автором было обнаружено, что ИЛ-4 активирует его поглощение даже при сниженной экспрессии STAT6. Таким образом, было показано, что канонический ИЛ-4-зависимый транскрипционный фактор STAT6 не участвует в регуляции поглощения глюкозы в адипоцитах.

В связи с тем, что активизация поглощения глюкозы адипоцитами может приводить к увеличению синтеза запасных липидов, диссидентом была проведена оценка накопления липидных капель в культуре зрелых адипоцитов с помощью липофильного флуоресцентного зонда и показано, что ИЛ-4 не влиял на общее количество накопленных липидов в адипоцитах. Результатом диссертационного исследования Мичуриной С.С. стали данные, наглядно демонстрирующие механизм действия цитокина интерлейкина-4 на зрелые адипоциты.

По материалам автографата хотелось бы задать один вопрос. Чем был вызван выбор срока в 4 дня для начала стимулирования клеток добавлением ИЛ-4? Является ли это сроком полной адипогенной дифференцировки линии или появления каких-то маркеров, например, воспаления?

Данный вопрос ни в коей мере не умаляет значимости и высокого уровня выполнения научной работы, что подтверждается наличием публикаций в авторитетных журналах. Стоит так же отметить, что диссертационное исследование содержит результаты, отличающиеся новизной, теоретической и практической значимостью.

Достоверность полученных результатов не вызывает никаких сомнений, данные обработаны с применением статистических методов, во всех экспериментах присутствуют все необходимые контроли. По теме диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах. Автографат отлично структурирован и прекрасно написан.

На основании анализа автографата можно заключить, что представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с последующими изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Мичурина Светлана Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

Научный сотрудник  
ФИЦ «Фундаментальные основы Биотехнологии» РАН,  
кандидат биологических наук



Нефёдова Виктория Викторовна

Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр  
«Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Адрес: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 2.

Тел.: +7 (495) 954-52-83, e-mail: victoria.v.nefedova@mail.ru, сайт: http://fbras.ru.

Подпись к.б.н. Нефёдовой В.В. заверяю:

Ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии»  
Российской академии наук,

кандидат биологических наук

