

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Чистякова Дмитрия Викторовича «Регуляция ядерных рецепторов PPAR $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  при стимуляции системы врожденного иммунитета в условиях гипергликемии»  
(специальность 03.01.03 – молекулярная биология)

Установление механизмов регуляции ядерных рецепторов PPAR $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  при стимуляции толл-подобных рецепторов (элементы системы врожденного иммунитета) является актуальной задачей, поскольку эти ядерные рецепторы участвуют в регуляции экспрессии генов энергетического и липидного обмена, а также вовлечены в воспалительные ответы клеток. Ядерные рецепторы PPAR являются мишенью действий таких лекарственных средств как фибраты и глитазоны. Поэтому изучение механизмов регуляции этих рецепторов при развитии воспалительных процессов имеет важное теоретическое и практическое значение.

В работе Д.В. Чистякова проведено подробное исследование регуляции ядерных рецепторов PPAR на астроцитах. Показано, что в условиях гипергликемии изменяется уровень экспрессии PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  и PPAR $\gamma$  при развитии воспалительного ответа. Впервые была показана функциональная роль активации Толл-подобных рецепторов на экспрессию ядерных рецепторов PPAR. Оценена возможность модуляции этого процесса низкомолекулярными ингибиторами – потенциальными лекарственными веществами.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием актуальных методов молекулярной биологии и биохимии. Часть полученных автором результатов опубликована в высокорейтинговых международных журналах. Работа доложена на 10 российских и международных конференциях.

Анализ результатов, приведенных в автореферате Чистякова Д.В., позволяет сделать вывод о том, что его диссертация является законченной научно-квалификационной работой, соответствует специальности 03.01.03 – молекулярная биология и удовлетворяет п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор – Чистяков Дмитрий Викторович – заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук.

Доктор биологических наук, профессор  
кафедры физиологии МБФ ГБОУ ВП  
«Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
117997, г. Москва, ул.Островитянова, дом 1  
[www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru), тел. (495)4340329  
Электронная почта: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Подпись д.б.н. Л.Р. Горбачевой заверяю  
Ученый секретарь  
РНМУ им. Н.И. Пирогова, профессор



Л.Р. Горбачева

А.Г. Максина



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Чистякова Дмитрия Викторовича «Регуляция ядерных рецепторов PPAR $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  при стимуляции системы врожденного иммунитета в условиях гипергликемии»  
(специальность 03.01.03 – молекулярная биология)

Исследование механизмов регуляции ядерных рецепторов является актуальной задачей современной молекулярной биологии, поскольку позволяет понимать фундаментальные процессы регуляции транскрипции эукариотических генов. Существует три типа ядерных рецепторов группы PPAR, кодируемых разными генами. В настоящее время понятно, что между ними существует взаимодействие, до сих пор относительно мало изученное на молекулярном уровне. В этой связи данная работа, направленная на выяснение механизмов регуляции ядерных рецепторов всех трех типов в условиях разворачивания ответа на активацию Толл-подобных рецепторов, представляется актуальной и важной для фундаментальных исследований молекулярных механизмов взаимодействия различных каскадов внутриклеточного сигналинга.

Диссертационную работу Д. В. Чистякова отличает комплексный подход. Это позволило автору создать обобщенную схему регуляции PPAR $\alpha$ , - $\beta$  и - $\gamma$  при стимуляции астроцитов липополисахаридом. Кроме того, в работе проанализированы эффекты активации других типов Толл-подобных рецепторов. Следует отметить, что эффекты активации Толл-подобного рецептора 5 описаны впервые, что открывает возможность дальнейшего изучения функций этого типа рецептора в клетках мозга. Предложена схема, описывающая механизмы взаимодействия трех изоформ PPAR в астроцитах.

Работа Чистякова Д. В. четко спланирована и выполнена на высоком экспериментальном уровне. По полученным результатам опубликовано 13 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ, одна из них в высокорейтинговом международном журнале. Работа доложена на 10 отечественных и международных конференциях.

Диссертация Чистякова Д. В., судя по автореферату, соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности молекулярная биология (03.01.03), а ее автор – Чистяков Дмитрий Викторович – заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук.

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории инженерной энзимологии Института биохимии им. А. Н. Баха Российской академии наук  
(119071, г. Москва, Ленинский проспект, д.33, строение 2)  
www.inbi.ras.ru, тел. (495)9545283  
Электронная почта: inbi@inbi.ras.ru

Подпись к. б. н. В. А. Фуралева заверяю.  
Ученый секретарь ИНБИ РАН, кандидат биологических наук



В. А. Фуралев

А. Ф. Орловский



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук **Чистякова Дмитрия Викторовича «Регуляция ядерных рецепторов PPAR $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  при стимуляции системы врожденного иммунитета в условиях гипергликемии»**  
(специальность 03.01.03 – молекулярная биология)

Изучение системы врожденного иммунитета в настоящее время привлекает внимание, поскольку связанные с этой системой клеточные воспалительные ответы и патологии этих ответов принимают участие в развитии таких заболеваний как атеросклероз, диабет 2 типа, ожирение, а также патологии мозга (болезни Альцгеймера, Паркинсона и другие). Ядерные рецепторы PPAR являются мишенью действий таких лекарственных средств как фибраты и глитазоны. Поэтому изучение механизмов регуляции этих рецепторов при развитии воспалительных процессов имеет важное теоретическое и практическое значение. Следует отметить, что при гипергликемии происходит изменения в системе врожденного иммунитета и понимание механизмов этих изменений является важным для разработки дальнейших терапевтических стратегий. Это определяет актуальность представленной работы.


В работе Д.В. Чистякова проведено подробное исследование воспалительного ответа (создаваемого стимуляцией различных толл-подобных рецепторов) на астроцитах, глиальных клетках мозга. Показано, что в условиях гипергликемии изменяется уровень экспрессии PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  и PPAR $\gamma$ . Впервые установлено, что скорость деградации мРНК различных изоформ PPAR регулируется при стимуляции системы врожденного иммунитета и возможность модуляции этого процесса низкомолекулярными ингибиторами – потенциальными лекарственными веществами.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных молекулярно-биологических методов исследования, что позволило часть результатов опубликовать в высокорейтинговых международных журналах. Работа доложена на 10-ти российских и международных конференциях.

Анализ результатов, приведенных в автореферате Чистякова Д.В., позволяет сделать вывод о том, что его диссертация является законченной научно-квалификационной работой, соответствует специальности 03.01.03 – молекулярная биология и удовлетворяет требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор – Чистяков Дмитрий Викторович – заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук.

Доктор фармацевтических наук,  
директор Центра научных исследований  
и разработок ФГАОУ ВПО «Российский  
университет дружбы народов»

117198, г. Москва  
ул. Миклухо-Маклая, д. 10А  
+7 (495) 787-38-03 доб. 2093  
[microly@mail.ru](mailto:microly@mail.ru)



Потанина Ольга Георгиевна

«11» декабря 2015 г.

Подпись Потаниной Ольги Георгиевны заверяю:  
Директор ЦКП(НОЦ) РУДН



Р.А. Абрамович