

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кировой Юлии Игоревны «Регуляторная роль сукцинатзависимых сигнальных систем (HIF-1 α и GPR91) при адаптации к гипоксии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Работа посвящена поиску новых способов предупреждения постгипоксических нарушений и оптимизации гипоксических воздействий на организм и усиления защитно-адаптационных механизмов в условиях дефицита кислорода, что указывает на фундаментальную и практическую значимость проводимых исследований. Распространенность патологий, включающих гипоксическую компоненту, определяет актуальность и необходимость понимания механизмов гипоксии.

Интересным и современным представляется проведение комплексных исследований роли транскрипционного фактора HIF-1 α и сукцинатного рецептора GPR91 в формировании срочных и отсроченных, молекулярных и системных механизмов адаптации к гипоксии, их взаимодействия с дыхательной цепью и другими сигнальными системами. Митохондриальная дыхательная цепь, ответственная за аэробный синтез энергии, участвует в поддержании кислородного гомеостаза, принимает непосредственное участие в системе внутриклеточной и межклеточной сигнализации. В условиях гипоксии митохондриальная дыхательная цепь участвует в формировании ранних и поздних адаптивных реакций, благодаря которым формируется системный ответ организма на дефицит кислорода. В связи с этим проблема регуляции энергетического обмена и поддержание энергетического гомеостаза в клетке и на уровне организма является актуальной, и соответственно возникает необходимость исследования механизмов его нарушения.

На современном этапе общепризнанным является представление об энергетической эффективности сукцинатоксидазного пути окисления субстратов, способствующего повышению резистентности организма в условиях гипоксии. Сукцинат, играя роль сигнальной молекулы, включается в регуляторный процесс митондриально-клеточных-системных

взаимодействий, которые обеспечивают формирование срочных механизмов адаптации при гипоксии. Установлено, что транскрипционный фактор HIF-1 α и рецептор GPR91 – сукцинатзависимые. Тем не менее, их участие в механизмах адаптации к дефициту кислорода, вовлечение митохондриальной дыхательной цепи в их регуляцию и ее участие во внутриклеточном сигналинге при гипоксических состояниях, сопровождающихся развитием патологических процессов, наименее изучены.

Таким образом, следует признать актуальной тему диссертационного исследования Ю.И. Кировой.

В автореферате четко сформулированы цель, задачи исследования, отражены актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Для решения поставленных задач автор использует как традиционные, так и современные информативные патофизиологические, биохимические и гистологические методы исследования.

Все положения диссертационного исследования основываются только на статистически достоверных фактах. Выводы корректны и логично вытекают из полученных результатов.

В работе были определены новые закономерности, найдены неизвестные связи. Они объяснены логично, с использованием современной литературы.

В своем исследовании Ю.И. Кирова установила, что индуцируемая гипоксией срочная экспрессия транскрипционного фактора HIF-1 α и рецептора GPR91 тканеспецифичны, дозозависимы, сукцинатзависимы, имеют короткий латентный период и сопровождаются формированием срочной и отсроченной защитно-адаптивной резистентности животных к дефициту кислорода.

Автором впервые получены сравнительные данные об особенностях распределения в тканях сукцинатного рецептора GPR91 и его корреляции с внутриклеточным содержанием сукцината и СДГ, особенностях динамики его гипоксической индукции, его вовлеченности в формировании механизмов адаптации к гипоксии.

В диссертационном исследовании выявлено существование в КГМ прямой зависимости между срочной гипоксической экспрессией HIF-1 α , внутриклеточным содержанием сукцината и активностью СДГ, а также обратной зависимости между экспрессией HIF-1 α и толерантностью организма к гипоксии.

Доказано, что в условиях *in vivo* срочная гипоксическая сукцинатзависимая экспрессия HIF-1 α контролируется в КГМ двумя различными механизмами образования эндогенного сукцината: в цикле Кребса при активации СДГ и за счет функционирования специфического для мозга ГАМК-шунта.

Установлено, что при гипоксии в условиях *in vivo* в нейронах КГМ реализуется сложная, многокомпонентная система срочного регулирования стабильности HIF-1 α , обеспечивающая оптимальные условия для экспрессии HIF-1 α и HIF-1 α —зависимых адаптивных генов.

Показано, что экзогенный сукцинат (мексидол, 40 мг/кг, в/б), введенный животным *in vivo*, способствует активации экспрессии HIF-1 α в КГМ в гипоксических условиях и не влияет на этот процесс в нормоксических условиях; выполняет роль лиганда рецептора GPR91 как в норме, так и при гипоксии.

Результаты проведенных исследований позволили обосновать автору возможность клинического применения сукцинатсодержащих препаратов для направленного модулирования процессов адаптации к гипоксии, а также для защиты организма, особенно головного мозга, в условиях гипоксии, ишемии, нейротоксических воздействий.

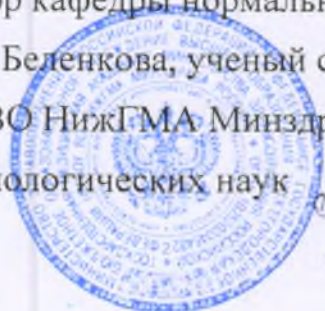
Автореферат грамотно и аккуратно оформлен, сопровождается достаточным количеством иллюстраций, отражающих полученные результаты. Однако следует отметить, что некоторые рисунки (рис. 4, 13, 17, 18) перегружены графиками и выполнены мелким шрифтом, что затрудняет восприятие материала.

Материалы диссертации доложены на авторитетных научных конференциях и отражены в 34 научных работах, в том числе в 12 статей. в журналах, рекомендованных ВАК.

Таким образом, диссертационная работа Кировой Юлии Игоревны «Регуляторная роль сукцинатзависимых сигнальных систем (HIF-1 α и GPR91) при адаптации к гипоксии» отражает развитие новых подходов в области разработки способов предупреждения постгипоксических нарушений и усиления защитно-адаптационных механизмов в условиях дефицита кислорода и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1, ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, тел.: +7(831)4390943; эл. почта: nn.andreeva@bk.ru

Профессор кафедры нормальной физиологии
им. Н.Ю. Беленкова, ученый секретарь
ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России,
доктор биологических наук



Андреева
05.11.2016

Наталья Николаевна Андреева