

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**

Диссертационная работа Кировой Ю.И. посвящена одной из актуальных проблем патофизиологии – разработке и оптимизации подходов формирования устойчивой адаптации организма к гипоксии и увеличения гипоксической толерантности наиболее чувствительной к дефициту кислорода ткани – коры головного мозга.

По современным представлениям срочные молекулярно-клеточные механизмы адаптации к гипоксическому воздействию реализуются митохондриями и заключаются в активации сукцинатоксидазного окисления и сопряженном увеличении уровня янтарной кислоты (сукцината) – энергетически выгодного в условиях гипоксии субстрата.

В работе Кировой Ю.И. сложившееся традиционное представление об энерготропной роли янтарной кислоты при гипоксии получило развитие и было существенно дополнено новым **сигнальным** аспектом сукцинатзависимых механизмов формирования срочных и отсроченных адаптивных реакций в условиях дефицита кислорода. В диссертационном исследовании Кировой Ю.И. впервые экспериментально обосновывается существование **сукцинатзависимой сигнальной регуляции** адаптивных реакций при гипоксии, реализующейся через активацию транскрипционного фактора HIF-1 α и специфического сукцинатного рецептора GPR91.

Несмотря на интенсивное изучение сукцинатзависимых систем (HIF-1 α и GPR91), исследования, проводимые в России и за рубежом, имеют фрагментарный характер, фокусируются на патогенетических аспектах дисрегуляции активности HIF-1 α и GPR91. Систематические исследования вовлеченности этих сукцинатзависимых факторов в формирование базовой (врожденной) резистентности организма к гипоксии и адаптации к дефициту кислорода, а также подходов их фармакологической модуляции отсутствуют.

Учитывая вышесказанное, можно констатировать, что диссертационное исследование Кировой Ю.И. имеет приоритетный характер, высокую актуальность и востребованность в различных областях медицины (профилактическая, клиническая, реабилитационная, профессиональная, спортивная), поскольку существенно дополняет сложившиеся представления о механизмах индивидуальной устойчивости к гипоксии и представляет научное обоснование оптимизации фармакологических и немедикаментозных (гипокситерапия) подходов индукции устойчивой адаптации к дефициту кислорода.

В диссертации Кировой Ю.И. впервые показано, что две сукцинатзависимые системы – HIF-1 α и GPR91 - отличаются функциональной активностью в КГМ животных с генетически детерминированными отличиями в резистентности к гипоксии. Была выявлена прямая зависимость между толерантностью организма к гипоксии и содержанием GPR91 в КГМ и обратная – с экспрессией HIF-1 α . Полученные данные свидетельствуют о существовании двух различных механизмов формирования базовой

толерантности к гипоксии, расширяют и модифицируют современные представления о молекулярно-клеточных механизмах индивидуальной реактивности организма к гипоксии.

Впервые показано, что HIF-1 α играет ключевую роль в формировании адаптации к гипоксии только у НУ животных, у которых в КГМ реализуется сложная, многокомпонентная система срочного регулирования стабильности HIF-1 α , включающая активацию сукцинатаоксидазного окисления, продукцию сукцината в цикле Кребса и ГАМК-шунте, гипоксическую экспрессию HSP90, и обеспечивающая оптимальные условия для экспрессии HIF-1 α -зависимых адаптивных генов. Гипоксическая индукция GPR91 – тканеспецифичный процесс, наиболее выраженный в КГМ НУ и ВУ крыс и, в отличие от гипоксической экспрессии HIF-1 α , является сверхсрочной (латентный период менее 15 мин) и универсальной (не зависит от фенотипа) реакцией на гипоксические воздействия разной тяжести – от субоптимальных до повреждающих (14-8%), потенцируется продукцией сукцината в цикле Робертса и активацией β -адренергических рецепторов.

Выявлен новый и очень важный для понимания молекулярных механизмов адаптации к гипоксии факт: экспрессия HIF-1 α индуцируется только легкой или умеренной гипоксией, тогда как тяжелая гипоксия или митохондриальные токсины, напротив, подавляют его экспрессию. В этих условиях защитные и адаптивные функции проявляет GPR91, который способен экспрессироваться в условиях тяжелой гипоксии и митохондриальной дисфункции.

Впервые продемонстрирована возможность направленного модулирования процесса адаптивного повышения резистентности к гипоксии путем использования фармакологических препаратов – экзогенного сукцината, который активирует экспрессию HIF-1 α и GPR91, и $\beta_{1/2}$ -адреноблокаторов, которые вызывают ограничение экспрессии GPR91 и усиливают экспрессию HIF-1 α . Полученные Ю.И. Кировой данные позволили обосновать возможность клинического применения сукцинатсодержащих препаратов и неспецифических блокаторов β -адренорецепторов для направленного регулирования процессов адаптации к гипоксии, а также для защиты организма, в особенности головного мозга, в условиях гипоксии, ишемии, нейротоксических воздействий.

Выводы диссертационной работы найдут широкое применение при разработке индивидуальных режимов гипоксических воздействий в тех областях медицины, в которых традиционно используется гипокситерапия и гипоксические тренировки – в спортивной, авиационной, космической, профилактической и реабилитационной медицине, кардиологии, неврологии, акушерстве.

Представленное исследование сукцинатзависимых механизмов адаптации к гипоксии, реализующихся через факторы HIF-1 α и GPR91, в достаточно полной мере отвечает на вопросы, определившие его проведение, и открывает новые перспективы в изучении роли сукцината и сопряженных систем в физиологических, адаптационных и патологических процессах. Продемонстрированная в работе очевидная причастность HIF-1 α и GPR91 к механизмам выживания и функционирования клеток мозга в условиях гипоксии определяет необходимость дальнейшего изучения роли этих систем в нейромедиаторном гомеостазе, митохондрио-, ангио-, глиогенезе в нервной ткани.

Общий план диссертационного исследования, методические подходы и схемы экспериментов, использованные Кировой Ю.И., в полной мере соответствуют целям и задачам данной работы. Результаты исследований статистически обработаны, а их достоверность не вызывает сомнений. Положения, выносимые на защиту, и выводы подробно изложены в 34 научных публикациях, включая 12 статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации основных научных результатов диссертаций.

Замечаний к оформлению и объему автореферата нет. Основное содержание работы представлено достаточно информативно и позволяет понять суть проведенного исследования.

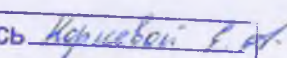
Считаю, что диссертация Ю.И. Кировой является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработано новое направление по изучению сигнальной системы *сукцинат-HIF-1 α -GPR91*, ее роли в формировании как срочной, так и долговременной адаптации к гипоксии, а также специфических особенностей функционирования этой системы в зависимости от индивидуальной устойчивости к гипоксии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему проведенных исследований, высокому научно-методическому уровню, полноте публикаций диссертация Кировой Ю.И. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, так как совокупность результатов работы может считаться научным достижением. Автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология.

Академик РАН, профессор,
главный научный сотрудник
Отдела общей патологии и патофизиологии
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины


Е.А. Корнева

Корнева Елена Андреевна, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Отдела общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины». 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Телефон: 8(812)234-68-68, 8(812)234-07-24; факс: 8(812)234-94-89; e-mail: korneva_helen@mail.ru

Подпись 
Удостоверяется
Нач.отд.кадров ФГБНУ «ИЭМ»

