

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кировой Юлии Игоревны
«РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ СУКЦИНАТЗАВИСИМЫХ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ (HIF-1 α и GPR91) ПРИ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03-патологическая физиология

Актуальность темы. Гипоксия является сложным функционально-метаболическим нарушением, в основе которого лежит снижение доставки и утилизации кислорода в клетках организма, что может быть обусловлено нарушением функционирования дыхательной и сердечно-сосудистых систем, транспорта крови, митохондриальной дисфункцией.

Распространенность патологий, включающих гипоксическую компоненту, определяет исключительную важность и необходимость понимания механизмов гипоксии, а также социальную значимость проблемы защиты организма от кислородной недостаточности и сопутствующего энергодефицита.

Мишенью гипоксии является аэробный энергетический обмен. Это имеет принципиальное значение для жизнедеятельности клетки в условиях дефицита кислорода. Нарушение синтеза энергии в этих условиях, приводящее к снижению уровня внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы и сопутствующему подавлению энергозависимых процессов, лежит в основе мультисистемности и полиорганности функционально-метаболических нарушений, характерных для гипоксии.

Митохондриальная дыхательная цепь не только принимает непосредственное участие в сложнейшей системе внутриклеточной и межклеточной сигнализации, но в условиях гипоксии участвует в формировании как ранних, так и поздних адаптивных признаков, благодаря чему обеспечивается формирование системного ответа организма на дефицит кислорода. Все это делает проблему регуляции энергетического обмена, поддержания и сохранения энергетического гомеостаза в клетке и на уровне организма исключительно актуальной и требует изучения и понимания механизмов его нарушения.

Одним из важнейших факторов, участвующим в модуляции энергетического обмена при гипоксии и опосредующим переход от окислительного метаболизма к гликолитическому, является HIF-1, главной и изначальной функцией которого является регулирование обмена веществ.

Научная новизна и практическая значимость. Автором впервые обосновывается существование сукцинатзависимой сигнальной регуляции, реализующейся при гипоксии через активацию транскрипционного фактора HIF-1 α и рецептора GPR91, направленной на формирование срочных и отсроченных молекулярных механизмов адаптации и увеличение резистентности организма к дефициту кислорода.

Показано, что индуцируемая гипоксией срочная экспрессия транскрипционного фактора HIF-1 α и рецептора GPR91 тканеспецифичны,

фенотипичны, дозозависимы, сукцинатзависимы, имеют короткий латентный период (при разных режимах: менее 15-30 мин) и сопровождаются срочной и отсроченной защитно-адаптивной резистентности животных к дефициту кислорода.

Установлено существование в коре головного мозга (КГМ) прямой зависимости между срочной гипоксической экспрессией HIF-1 α , внутриклеточным содержанием сукцината и активностью сукцинатдегидрогеназы, а также обратной зависимости между экспрессией HIF-1 α и толерантностью организма к гипоксии. Доказано, что в КГМ HIF-1 α играет ключевую роль в формировании адаптации к гипоксии только у низкорезистентных животных.

Получены данные о положительной модуляции системы сукцинат-GPR91 в КГМ неустойчивых (НУ) и высокоустойчивых (ВУ) к гипоксии крыс при активации β -адренергических рецепторов.

Впервые продемонстрированы различия в работе системы глутатиона в КГМ двух фенотипов крыс, проявляющихся как в нормоксических, так и в гипоксических условиях. Доказано, что регуляторные свойства этой системы более сбалансированы в КГМ НУ крыс, нежели у ВУ, что подтверждается достоверно более низким содержанием окисленного глутатиона, гидроперекисных метаболитов и меньшей активностью ферментов цикла глутатиона в сравнении с ВУ и обеспечивает в условиях гипоксии лучшую антиоксидантную защиту мозга НУ особей сравнительно с ВУ.

Полученные в работе данные, позволили определить оптимальные для индукции HIF-1 α и GPR91 режимы однократного и курсового применения гипобарической гипоксии в условиях *in vivo* с учетом индивидуальной толерантности животных к дефициту кислорода.

Автором установлено, что в условиях умеренной и тяжелой гипоксии при активации процессов свободнорадикального окисления и под контролем адренергической системы, экспрессия сукцинатного рецептора обуславливает нейропротекторный механизм, реализующийся в условиях тяжелых гипоксических воздействий, сопряженных с развитием окислительного стресса. Полученные данные обосновывают возможность клинического применения сукцинатсодержащих препаратов для направленного модулирования процессов адаптации к гипоксии, а также для защиты организма, в особенности головного мозга, в условиях гипоксии, ишемии, нейротоксических воздействий.

Следует отметить четкое и доступное изложение материалов диссертации в автореферате, ее основных положений и выводов. Объем проведенных исследований и их дизайн полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием адекватных и современных методов статистического анализа.

Выводы, сформулированные автором по результатам проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам работы.

Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы - аргументированными.

По материалам диссертации опубликовано 34 работы на русском и английском языках, в том числе 12 статей в журналах, соответствующих критериям и из списка ВАК.

Таким образом, на основании материалов автореферата можно сделать заключение, что диссертация Ю.И. Кировой «Регуляторная роль сукцинатзависимых сигнальных систем (HIF-1 α и GPR91) при адаптации к гипоксии (экспериментальное исследование)» по объему, актуальности, новизне, методическому уровню, научной и практической значимости является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 832 (ред. от 02.08.2016) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней"), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия
доктор медицинских наук профессор

Оковитый Сергей Владимирович

«07» декабря 2016 г.

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, тел. (812) 499-39-00,
доб. 4090; <http://pharm-spb.ru>; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Подпись руки

удостоверяю

Начальник ОД

Сергей Владимирович Оковитый
07.12.2016
Жаблон Н.С.