

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

Диссертация Ю.И. Кировой отличается глубиной анализа противоречивых взаимодействий процессов адаптации и дезадаптации при гипоксии в различных фенотипических вариантах.

Автором впервые показана тканеспецифичность маркера гипоксии – белка HIF 1 α (преобладает в тканях коры головного мозга и миокарда). Это может быть объяснено тем, что эти ткани с большей степени подвержены гипоксии и в большей степени нуждаются в защите от нее. Эти данные весьма важны для дальнейшего клинического применения. Автором также обнаружено, что в условиях тяжелой гипоксии не реализуются защитные функции HIF 1 α . Это подтверждает наличие определенного порога гипоксического воздействия, ниже которого реализуется вредное, повреждающее действие дефицита кислорода. При концентрациях кислорода выше этого уровня гипоксия вызывает адаптивные изменения организма как животных, так и людей.

В исследовании Ю.И. Кировой обоснована также оптимальная продолжительность воздействия гипоксических стимулов, впервые показано, что при ее увеличении адаптация не возникает. При тяжелой гипоксии подавляется и экспрессия HIF 1 α . Это положение является очень важным для последующего клинического применения данного белка.

Вызывает интерес предположение о возможности индукции канцерогенеза при пролонгированном гипоксическом воздействии, которое, безусловно, нуждается в дальнейшей проверке.

Чрезвычайно ценным для понимания формирования механизмов долгосрочной адаптации к гипоксии является экспериментальное подтверждение возможности активации сукцинатоксидазного окисления при курсовом применении газовой гипоксической смеси, которое сопряжено с увеличением экспрессии HIF 1 α . Автором также убедительно показана связь между увеличением продукции ГАМК и глутамата в цикле Робертса с индукцией экспрессии гипоксического фактора.

Таким образом, Ю.И. Кирова в своей работе доказала на экспериментальном материале, что существуют вполне определенные биохимические механизмы, обуславливающие оптимальную глубину и продолжительность гипоксического воздействия, необходимые для формирования адаптации к дефициту кислорода. Эти данные имеют исключительно важное значение для клинической практики, так как несмотря на 45-летний опыт лечебно-профилактического применения прерывистой нормобарической гипоксии до сих пор не было ответа на вопрос об оптимальной схеме ингаляций газовой гипоксической смеси. Учитывая невозможность прямой экстраполяции экспериментальных данных на пациентов, необходимы клинические исследования в данном направлении.

Кроме того, очень интересны данные о возможности управления процессами адаптации к гипоксии с помощью бета-блокаторов, которые широко применяются в при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Большое значение имеет исследование Ю.И. Кировой роли сукцинатных рецепторов при адаптации к гипоксии. Полученные данные свидетельствуют от том, что именно курсовое гипоксическое воздействие средней интенсивности (10,5% O₂) вызывает наиболее выраженные адаптационные реакции, в том числе и стимуляцию образования фактора роста эндотелия сосудов, а следовательно, и ангиогенеза. Автором показано, что тяжелая гипоксия, обычно характерная для патологических процессов, напротив, приводит к дисбалансу про- и антиоксидантных систем и окислительному стрессу. В этом

случае уже нет места адаптации. Интересно, что в данном процессе важную роль играют индивидуальные, генетически детерминированные особенности организма.

Полученные Ю.И. Кировой результаты имеют существенное значение для клинической практики, как для лечения и профилактики различных заболеваний с помощью адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии, так и для интенсивной терапии критических состояний с помощью сукцинатсодержащих препаратов (мексидол, реамберин, ремоксол и другие).

На основании изучения автореферата можно сделать вывод, что диссертационное исследование Кировой Ю.И., выполненное по теме «Регуляторная роль сукцинатзависимых сигнальных систем (HIF-1 α и GPR91) при адаптации к гипоксии (экспериментальное исследование)», является завершённой научно-квалификационной работой, которая по актуальности, новизне и практической значимости данных, высокому научно-методическому уровню, достоверности и обоснованности научных положений, объёму публикаций полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, так как совокупность результатов работы может рассматриваться как научное достижение. Автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Доктор медицинских наук,
Главный научный сотрудник
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России



В.И. Потиевская

Подпись доктора медицинских наук В.И. Потиевской заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Е.П. Жарова

30.11.2016г

Потиевская Вера Исааковна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3; +7(495)150-11-22; vera.pot@mail.ru