

## ОТЗЫВ

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

Диссертация Кировой Ю.И. существенно расширяет сложившиеся представления о молекулярных механизмах и эффектах применяемой в практической медицине энерготропной терапии, включающей использование естественных эндогенных субстанций (метаболических препаратов), в частности янтарной кислоты.

Согласно традиционному представлению введение янтарной кислоты – интермедиата цикла трикарбоновых кислот и субстрата сукцинатдегидрогеназы – эффективно корректирует гипоэнергетические состояния различного генеза, поскольку повышает интенсивность энергетического обмена, поддерживает окислительную, электронтранспортную и энергосинтезирующую функции митохондрий. Хотя предположение о сигнальной роли янтарной кислоты неоднократно высказывалось в работах М.Н. Кондрашовой и сотрудников ее школы, в частности было экспериментально обосновано эффективное применение микродоз янтарной кислоты (5-10 мг/кг/сут), тем не менее, исследование Кировой Ю.И., детально и комплексно выявляющее особенности экспрессии специфического метаболитного сукцинатного рецептора GPR91 как в условиях нормоксии, так и различных гипоксических режимов, при экзогенном введении янтарной кислоты и с учетом особенностей индивидуальной (базовой) устойчивости к гипоксии, является оригинальным, инновационным и востребованным в практической (профилактической, клинической, реабилитационной) и теоретической медицине.

Высокая практическая значимость исследования заключается в выявлении таких характеристик GPR91 как индукция его экспрессии введением экзогенного сукцината в условиях нормоксии и гипоксии, при подавлении функциональной активности митохондрий и активации процессов свободнорадикального и перекисного окисления. Впервые показано, что другая исследуемая в диссертации проадаптивная сукцинатзависимая система – гипоксический фактор транскрипции NIF-1 $\alpha$ , в отличие от GPR91, подвергается супрессии в условиях действия митохондриальных ядов, тяжелой гипоксии и острых нарушений редокс- и энергетического гомеостаза.

Таким образом, в работе Кировой Ю.И. впервые показано, что сукцинатный рецептор GPR91, потенцируемый  $\beta$ -адренергической регуляцией и введением экзогенной янтарной кислоты, является ключевой нейроспецифичной мишенью молекулярной таргетной терапии в коррекции острых нарушений энергетического метаболизма различного генеза, в лечении первичных и вторичных митохондриальных дисфункций, в предупреждении и купировании последствий тяжелых и длительных воздействий (стресс, интоксикация, травма), сопряженных с активацией процессов свободнорадикального окисления.

Достоверность данных обеспечивается широким спектром современных молекулярно-биологических, биохимических, гистологических методов. Автор использует прием параллельного применения независимых методов (Вестерн-блот, иммуногистохимия) для подтверждения данных, имеющих принципиальное значение в формировании оригинальных научных положений диссертации. Высокая чувствительность и специфичность использованных методов, достаточное количество наблюдений и корректная статистическая обработка позволяют считать полученные данные высоко достоверными, составляющими доказательное обоснование сформулированных выводов и научных положений.

Использованный автором метод иммуногистохимии позволил получить важные сведения о том, что высокая базовая устойчивость к гипоксии и формирование адаптивных признаков в условиях дефицита кислорода сопряжены с увеличением в коре

головного мозга количества мелкоклеточных элементов нервной ткани, экспрессирующих GPR91, что может указывать на вовлеченность глиогенеза в индукцию GPR91-опосредованных механизмов адаптации при гипоксии.

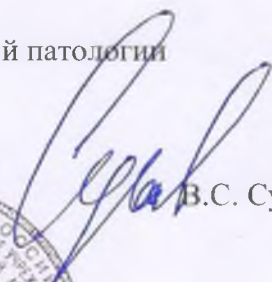
Диссертационная работа Кировой Ю.И. открывает новые направления в исследовании эффектов рецептор-опосредованного действия сукцината. В частности, перспективным представляется изучение вовлеченности GPR91 в биогенез митохондрий. Повышенная митохондриальная пролиферация может обладать важным адаптационным потенциалом, компенсирующим функциональный дефект при некоторых заболеваниях (например, при врожденных структурных миопатиях).

Автореферат в полной мере раскрывает суть диссертации. Замечаний к стилю, оформлению и объему автореферата нет.

Диссертационное исследование Кировой Ю.И. содержит новые оригинальные данные о способах фармакологической и немедикаментозной модуляции сукцинатзависимой сигнальной системы, реализующей защитные и проадаптивные эффекты при гипоксии через активацию сукцинатного рецептора GPR91 и фактора транскрипции HIF-1 $\alpha$ , вовлекаемой в формирование срочных и отсроченных адаптивных реакций при гипоксии. Исследование вносит существенный вклад в решение приоритетной медицинской задачи - повышение толерантности организма к гипоксии.

На основании ознакомления с авторефератом считаю, что диссертационное исследование Кировой Ю.И., выполненное по теме «Регуляторная роль сукцинатзависимых сигнальных систем (HIF-1 $\alpha$  и GPR91) при адаптации к гипоксии (экспериментальное исследование)», является завершенной научно-квалификационной работой, которая по актуальности, новизне и востребованности данных, высокому научно-методическому уровню, достоверности и обоснованности научных положений, полноте 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, профессор,  
заведующий научно-исследовательской лабораторией общей патологии  
Научно-исследовательского клинического института  
педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

  
В.С. Сухоруков

Подпись профессора В.С. Сухорукова заверяю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Доктор медицинских наук, доцент

  
О.Ю. Милушкина

16.11.2016 г.

Владимир Сергеевич Сухоруков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2; 8(499)487-54-51; [vsukhorukov@gmail.com](mailto:vsukhorukov@gmail.com)