

## ОТЗЫВ

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

Одной из актуальных фундаментальных проблем нейробиологии и медицины является раскрытие эндогенных молекулярно клеточных механизмов патологических нарушений и повышения резистентности организма млекопитающих к повреждающим воздействиям, в частности, к тяжелым формам гипоксии/ишемии. Гипоксия является компонентом патогенеза многих заболеваний, в том числе инсульта головного мозга.

Установлено, что в условиях недостатка кислорода первым страдает энергетический обмен клеток, приводящий к снижению уровня внутриклеточного АТФ, что является причиной развития ацидоза, окислительного стресса, гиперактивации возбуждающей глутаматной системы и др. Одним из перспективных направлений в этой связи является изучение механизмов нарушения энергетического обмена клеток, поддержания и сохранения энергетического гомеостаза в клетке. Недостаточно изученными остаются проблемы вовлечения сукцинатзависимой регуляции в метаболические процессы адаптации к гипоксии. В связи с этим актуальным является проведенное Ю.И. Кировой комплексное исследование роли транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  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. Четко сформулированные цель и конкретные задачи отражают масштаб и глубину выполненного автором исследования.

Убедительно показана тканеспецифичность базового содержания HIF-1 $\alpha$  и сукцинатного рецептора GPR91 в коре головного мозга низко- и высокоустойчивых к гипоксии животных, также как и фенотипические отличия в механизмах формирования адаптивных реакций к гипоксии у этих животных. Как известно, кора головного мозга млекопитающих является структурой наиболее чувствительной к гипоксии/ишемии, что очень ярко подтверждается в представленном исследовании. Степень и направленность изменений содержания HIF-1 $\alpha$ , сукцината, СДГ и плотности GPR91 при гипоксических воздействиях зависели от их режимов, а также от фенотипа животных и исследуемых тканей. Механизмы формирования адаптивных реакций различаются у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс. Получены доказательства того, что экспрессии HIF-1 $\alpha$  в гипоксических условиях является сукцинатзависимым процессом. Представлены данные о том, что GPR91 вовлекается в формирование адаптивных механизмов обеих групп исследованных животных и может функционировать как более чувствительный сенсор гипоксии, чем HIF-1 $\alpha$ . Большой интерес представляет раздел работы, посвященный

исследованию активности системы глутатиона и сопряженных редокс-процессов в условиях нормоксии и различных режимов гипоксии у отличающихся по устойчивости к кислородному голоданию животных. При этом показано, что срочная индукция ответной реакции NIF-1 $\alpha$  и GPR91 в условиях неповреждающей гипоксии независима от активности свободнорадикальных процессов.

Разнообразие современных методов исследования, логика последовательности серий экспериментов и тщательность их выполнения, не оставляют сомнений в достоверности выводов, сделанных Юлией Игоревной Кировой на основании полученных данных. Результаты, представленные в автореферате, являются инновационными, существенно расширяют и модифицируют современные представления о молекулярно-клеточных механизмах индивидуальной толерантности организма к гипоксии. Выводы диссертационного исследования соответствуют заявленным задачам исследования и обоснованы значительным массивом экспериментальных данных, полученных в работе. Принципиальных замечаний по работе Кировой Ю.И. не имеется.

Судя по автореферату, диссертационная работа 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, представляет собой оригинальную научно-исследовательскую работу. Актуальность темы, новизна полученных результатов, широкий арсенал используемых в работе методов являются теми достоинствами работы, которые дают основание считать ее удовлетворяющей требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03- патологическая физиология.

Доктор биологических наук,  
ведущий научный сотрудник  
лаборатории регуляции функций нейронов мозга  
ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

 Е.И. Тюлькова

Екатерина Иосифовна Тюлькова, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции функций нейронов мозга Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Тел.: (812)3280701, (812)3281301; факс (812)3280501; etyulkova@yandex.ru

Подпись руководителя  
Удостоверен  
Док. Екатерина Тюлькова

17.11.2016.

