

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

В структуре заболеваний, характеризующихся высокой инвалидизацией и смертностью, превалирующее положение занимают церебро-васкулярные и сердечно-сосудистые патологии. Несмотря на достаточно глубокую современную осведомленность об этиологических и патогенетических механизмах развития нейродегенеративных заболеваний, сохраняется высокая актуальность исследований, направленных на поиск и оптимизацию подходов профилактики и коррекции гипознергетических состояний мозга, сопряженных с дефицитом кислорода, токсическими, воспалительными, травматическими воздействиями.

Работа Кировой Ю.И., представляющая собой фундаментальное исследование, посвящена изучению сукцинатзависимых механизмов адаптации к гипоксии, реализующихся через активацию двух недавно идентифицированных молекулярных систем - гипоксического фактора транскрипции HIF-1 α и специфического сукцинатного рецептора GPR91 - имеет непосредственное отношение к решению первостепенных задач практической медицины и, прежде всего, неврологии. Полученные в исследовании Кировой Ю.И. данные вносят существенный вклад в научно-экспериментальное обоснование лечебных мероприятий при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, токсических и травматических повреждениях мозга.

В диссертационной работе Кировой Ю.И. впервые доказательно показано, что: (1) в условиях гипоксических воздействий разной тяжести (от пороговых до повреждающих) экспрессия сукцинатного рецептора в ткани коры головного мозга увеличивается в дозозависимой манере (нейроспецифичность индукции GPR91), чего не наблюдается в других исследованных тканях (миокард, печень); (2) гипоксическая экспрессия GPR91 имеет сверхсрочный (латентный период составляет менее 15 минут) и универсальный характер, так как отмечается у животных с базовыми различиями в исходной (врожденной) толерантности к гипоксии; (3) нормоксическая и гипоксическая экспрессия GPR91 в коре головного мозга

потенцируется введением экзогенной янтарной кислоты и сукцинатсодержащего препарата мексидол и сопровождается индукцией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF); (4) гипоксическая экспрессия GPR91 в коре головного мозга низко- и высокоустойчивых крыс развивается даже в условиях тяжелых гипоксических воздействий, сопряженных с активацией процессов свободнорадикального и перекисного окисления, окислительной модификацией редокс-чувствительных белков, что позволяет рассматривать систему *сукцинат-GPR91* как потенциальный нейропротекторный механизм, реализующий защитные эффекты в условиях ишемических, нейротоксических, стрессорных, травматических воздействий, сопряженных с нарушением про-/антиоксидантного гомеостаза мозга.

Работа Кировой Ю.И. существенно расширяет и углубляет представления о механизмах нейропротекторных эффектов отечественного сукцинатсодержащего препарата мексидол, синтез, изучение эффектов и проведение доклинических исследований которого осуществлялось в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова РАМН и который уже 20 лет с успехом применяется в медицинской практике при лечении различных неврологических, психических заболеваний, в том числе острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, нарушений функций мозга при старении, атеросклерозе, черепно-мозговых травмах и острых интоксикациях. В работе впервые показано, что эффекты мексидола могут реализовываться не только за счет прямого антиоксидантного и энергезирующего действия, модуляции активности ГАМК- рецептора, но и через специфический рецептор, сукцинатзависимая и гипоксическая индукция которого является нейроспецифичной. Полученные автором новые представления о механизме действия мексидола имеют высокую степень научной новизны и научно-практическое значение.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов определяются использованием современных молекулярно-биологических, биохимических, гистохимических и физиологических методов, а также достаточно широкой предварительной апробацией результатов работы на 14 национальных и международных научных форумах. Автореферат диссертации и публикации автора с достаточной полнотой отражают содержание работы.

На основании ознакомления с авторефератом считаю, что по актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Кировой Юлии Игоревны «Регуляторная роль сукцинатзависимых сигнальных систем (HIF-1 α и GPR91) при адаптации к гипоксии» соответствует критериям, указанным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а диссертант достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующая лабораторией психофармакологии
ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В.Закусова»
доктор медицинских наук,
профессор

Воронина Т.А.

24.10.2016

Подпись профессора Ворониной Т.А. заверяю:

Ученый секретарь ученого Совета
ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова»
кандидат биологических наук



Крайнева В.А.

Татьяна Александровна Воронина,
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая лабораторией психофармакологии Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Научно-
исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».
Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8; тел.: 8(499)151-18-81,
8(495)601-24-14; e-mail: voronina@academpharm.ru.