

ОТЗЫВ

заведующего лабораторией органопротекции при критических состояниях, главного научного сотрудника НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, доктора медицинских наук Гребенчикова Олега Александровича на автореферат Помыткина Игоря Анатольевича «Механизм регуляции чувствительности инсулинового рецептора в нейронах», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук специальности 1.5.4. Биохимия.

Сигнальная система инсулинового рецептора (ИР) в мозге отличается от классических инсулин-чувствительных тканей, таких как печень и мышцы, так как нейроны экспрессируют короткую изоформу А, активируемую как инсулином, так и IGF2. Инсулиновая сигнализация в мозге способствует утилизации глюкозы и регулирует важные процессы, такие как нейрогенез и формирование памяти. При диабете 2 типа и нейродегенеративных заболеваниях наблюдается инсулиновая резистентность, связанная с нарушениями фосфорилирования сигнальных молекул. Ишемический инсульт также вызывает инсулиновую резистентность, что негативно сказывается на восстановлении функций мозга и повышает риск инвалидизации и повторных инсультов.

Инсулиновая резистентность мозга хорошо известна, но механизмы ее возникновения и эффективные методы лечения остаются недостаточно изученными. Молекулярные механизмы регуляции чувствительности инсулиновых рецепторов в нейронах важны для разработки новых подходов к лечению инсулиновой резистентности, особенно в контексте острых состояний, таких как ишемический инсульт.

Диссертация Помыткина И.А. изложена в традиционном стиле на 255 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения,

выводов, списка сокращений, списка литературы и 4 приложений (справочных). Список литературы включает 433 источника. Текст иллюстрирован 24 таблицами и 53 рисунками.

В обзоре обсуждается инсулиновый рецептор (ИР) как ключевой элемент инсулиновой сигнализации в мозге и его влияние на метаболизм, пищевое поведение и нейропластичность. Также рассматривается механизм регуляции активности ИР через фосфорилирование и роль окислительного сигнала (перекиси водорода) в этом процессе, что может иметь значение для лечения инсулиновой резистентности.

В главе материалы и методы описаны методы и процедуры, использованные в экспериментальных исследованиях на крысах Вистар, включая получение изолированных митохондрий, оценку концентрации H_2O_2 и активности протеинтирозинфосфатаз, а также методы статистического анализа данных. Все эксперименты проводились в соответствии с этическими стандартами и нормативами, и включали оценку когнитивных функций и уровней метаболитов в мозге с использованием различных спектроскопических методов.

В главе 3 было показано, что окислительная сигнализация инсулина происходит не только в адипоцитах, но и в печени и сердце, где основным источником сигнала являются митохондрии. Стимуляция инсулином приводит к увеличению генерации H_2O_2 и снижению активности протеинтирозинфосфатаз, причем уровень сукцината влияет на эти процессы, действуя как субстрат для генерации окислительного сигнала. Результаты указывают на важность комплекса II митохондрий в формировании окислительного сигнала инсулина, который временно ингибирует активность протеинтирозинфосфатаз.

В главе 4 описывается исследование окислительной сигнализации инсулина в нейронах, где установлено, что фосфорилирование инсулинового рецептора (ИР) зависит от концентрации инсулина и времени инкубации. Стимуляция инсулином вызывает выброс H_2O_2 , а использование ингибиторов,

таких как N-ацетилцистеин и малонат, подтверждает критическую роль окислительного сигнала в регуляции фосфорилирования ИР. В результате исследования выявлен новый сигнальный путь, в котором окислительный сигнал инсулина, генерируемый сукцинатдегидрогеназой митохондрий, регулирует чувствительность инсулинового рецептора в нейронах. Также описан двухфазный окислительный сигнал инсулина в нейронах, где быстрый выброс H_2O_2 в первые 10 секунд предшествует фосфорилированию инсулинового рецептора, достигающему пика только к 10-й минуте. Проведенное исследование показывает, что ингибирование окислительного сигнала приводит к значительному снижению фосфорилирования ИР, указывая на критическую роль сукцинатдегидрогеназы в этом процессе и подтверждая пороговую чувствительность фосфорилирования ИР к уровню окислительного сигнала. Кроме того, в главе описан механизм регуляции чувствительности инсулинового рецептора (ИР) в нейронах, основанный на окислительном сигнале инсулина, который зависит от активности сукцинатдегидрогеназы митохондрий. Исследование подчеркивает, что митохондриальный гипометаболизм и окислительный стресс могут снижать окислительный сигнал инсулина, что приводит к гипофосфорилированию ИР, и изучает влияние деполяризации митохондрий на этот процесс. При этом показано, что деполяризация митохондрий сама по себе является достаточным условием для снижения фосфорилирования ИР в ответ на инсулин и развития инсулиновой резистентности в нейронах.

Глава 5 описывается исследование влияния глутаматной эксайтотоксичности на развитие инсулиновой резистентности в нейронах, акцентируя внимание на деполяризации митохондрий и повышении внутриклеточного кальция. Результаты показывают, что глутамат в эксайтотоксических концентрациях снижает фосфорилирование инсулинового рецептора и ключевых киназ, что может объяснять механизмы нейрональной инсулиновой резистентности при заболеваниях, таких как ишемический инсульт.

Глава 6 описано исследование дихолинсукцината как перспективного нейронального инсулин-сенситайзера, способного повышать чувствительность нейронов к инсулину и улучшать энергетический метаболизм мозга. В ходе экспериментов на биомоделях показано, что это вещество улучшает память, когнитивные функции и замедляет падение уровня макроэргических соединений при ишемии мозга, что делает его потенциальным кандидатом для лечения состояний, связанных с инсулиновой резистентностью.

Таким образом, структура диссертационной работы, использование современных аналитических методов, грамотная статистическая обработка результатов позволили диссертанту полностью решить поставленные задачи и обосновать выводы, объективно вытекающие из результатов исследования.

Научная новизна представленной работы заключается в том, что Помыткиным Игорем Анатольевичем была показана вовлеченность митохондрии в инсулиновую сигнализацию в качестве источника окислительного сигнала, генерируемого в ответ на инсулин. В результате работы был выявлен сигнальный путь, регулирующий чувствительность инсулинового рецептора к инсулину в нейронах. На основе выявленных механизмов был создан первый нейрональный инсулин-сенситайзер (дихолинсукцинат), повышающий чувствительность рецепторов в нейронах к инсулину. Эффективность и безопасность данного препарата были подтверждены в доклинических исследованиях, а также в клинических испытаниях I, II и III фаз. По результатам этих исследований дихолинсукцинат продемонстрировал свою эффективность в лечении ишемического инсульта на ранних стадиях восстановительного периода.

Научная новизна и практическая значимость исследования соответствуют уровню, требуемому для докторской диссертации. Следует подчеркнуть, что исследование проведено на достаточном объеме наблюдений с использованием современных методов обследования и статического анализа, что свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Выводы обоснованы, соответствуют целям и задачам, поставленным в исследовании.

Автореферат достаточно полно отражает суть диссертационной работы, соответствует установленным требованиям.

На основе проведенных исследований опубликовано 38 научных работ в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки. Опубликованные в печати работы отражают содержание диссертации в полном объеме.

Принципиальных замечаний нет.

Заключение.

После ознакомления с авторефератом можно заключить, что представленная диссертация Помыткина Игоря Анатольевича «Механизм регуляции чувствительности инсулинового рецептора в нейронах» соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 26.10.2023 г. № 1786), а автор диссертационной работы Помыткин Игорь Анатольевич заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Заведующий лабораторией органопротекции
при критических состояниях,
главный научный сотрудник
НИИ общей реаниматологии
им. В.А. Неговского ФНКЦ РР
д.м.н.

Гребенчиков Олег
Александрович

107031, г. Москва, д.25, стр.2
тел: 8(495) 641-30-06
e-mail: fnkcr@fnkcr.ru

Юлия Гребенчикова
Олея Александровича
Заведующий

СПЕЦИАЛИСТ ОТДЕЛА КАДРОВ
ФНКЦ РР
ЛУКЬЯНЧУК Т.В.