

Отзыв на автореферат диссертации
Помыткина Игоря Анатольевича
на тему «Механизм регуляции чувствительности инсулинового рецептора в
нейронах», представленной на соискание ученой степени доктора
биологических наук по специальности 1.5. 4 – Биохимия

Важнейшее условие активной жизнедеятельности и поддержания здоровья организма – полноценный энергетический метаболизм клеток. Особую важность имеет реализация данного процесса в нейронах головного мозга. Ключевым фактором энергетического снабжения клеток служит функция митохондрий и факторы, её обеспечивающие. Одним из центральных сигнальных путей, комплексно взаимосвязанным с синтезом АТФ клетками и нейронами, является инсулиновая сигнализация и особую актуальность приобретают исследования инсулиновой сигнализации в центральной нервной системе. Рассматриваемое диссертационное исследование посвящено биохимическим механизмам физиологических процессов реализации инсулинового сигнала в нейронах во взаимосвязи с активацией функции нейронов и созданию на основе научных данных новых химических путей повышения устойчивости нейронов в очаге ишемического повреждения.

В работе впервые показано, что окислительная сигнализация инсулина не является тканеспецифичным явлением для адипоцитов, но имеет место и в других тканях. Стимуляция инсулином препаратов печени ведет к немедленному выбросу H_2O_2 и снижению общей активности протеинтирозинфосфатаз по сравнению с контролем. Сукцинат повышает образование H_2O_2 и подавляет активность ПТФ, причём ингибирующий эффект сукцината на активность ПТФ опосредуется H_2O_2 . Скорость генерации сигнальной H_2O_2 имеет гиперболическую зависимость от концентрации сукцината в интервале его физиологических концентраций. Причём максимальный прирост скорости образования сигнальной H_2O_2 наблюдается в интервале 1–10 мкМ, соответствующем уровням сукцината в крови у человека в состоянии покоя.

Впервые показано существование неизвестного ранее сигнального пути, регулирующего чувствительность инсулинового рецептора в нейронах. Объектом регуляции является фосфорилирование инсулинового рецептора, а роль регулятора играет окислительный сигнал инсулина, ключевую роль в генерации которого играет сукцинатдегидрогеназа комплекса II митохондрий. Окислительный сигнал инсулина в нейронах представляет собой однократный 30-секундный выброс H_2O_2 , вызванный двухфазным изменением скорости генерации H_2O_2 . Практически полное ингибирование окислительного сигнала инсулина ингибитором сукцинатдегидрогеназы митохондрий указывает на её исключительную роль в

генерации инсулин-индуцированной сигнальной H_2O_2 , регулирующей фосфорилирование инсулиновых рецепторов в нейронах.

Автором показано, что фосфорилирование инсулинового рецептора в нейронах сверхчувствительно к ингибированию окислительного сигнала инсулина. Окислительный сигнал инсулина регулирует чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину по принципу «все-или-ничего», разрешая фосфорилирование рецепторов только при условии, что величина окислительного сигнала превышает пороговое значение.

Автором сформулирована схема регуляции чувствительности инсулиновых рецепторов в нейронах окислительным сигналом инсулина, где объектом регуляции является фосфорилирование инсулинового рецептора – посттрансляционная модификация, предопределяющая активность рецепторной тирозинкиназы, а роль регулятора играет окислительный сигнал инсулина, ключевую роль в генерации которого играет сукцинатдегидрогеназа комплекса II митохондрий.

На основании полученных результатов сделано предположение о том, что выявленный механизм может обеспечивать избирательную активацию инсулиновых рецепторов только в работающих синапсах, непосредственно вовлеченных в нейротрансмиссию, не затрагивая молчащие синапсы.

Полученные результаты послужили основой для создания нового химического фактора, улучшающего метаболизм нейронов в условиях, вызывающих снижение энергетического снабжения нейронов. Была проведена проверка эффективности предложенного вещества на биологических моделях глобальной ишемии, хронической церебральной гипоперфузии у крыс, старения у мышей и токсичности β -амилоида.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Объем данных, методы исследования и методы статистической обработки соответствуют дизайну исследования и адекватны для решения задач. Результаты исследования отражены в выводах и положениях, выносимых на защиту. Замечаний по автореферату нет, текст изложен грамотно и логично. Иллюстрации и таблицы информативны.

Основные результаты диссертационной работы доложены на всероссийских и международных конференциях, и представлены в 25 статьях в зарубежных и отечественных журналах из списка ВАК. По результатам исследования получено 13 патентов на изобретения в России и в других государствах.

Работа заслуживает высокой оценки, вопросов и замечаний нет.

Таким образом, диссертационная работа Помыткина Игоря Анатольевича «Механизм регуляции чувствительности инсулинового рецептора в нейронах» является самостоятельной и завершенной научно-квалификационной работой, и

содержит решение важной научной проблемы – раскрытие механизмов и создание средств повышения энергетического снабжения нейронов в функционально активных зонах и очагах ишемии, что является актуальной задачей для биохимии и физиологии. Данная диссертационная работа отвечает 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия.

Заведующий кафедрой нормальной физиологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук, доцент

«12» сентября 2024 г.

Умрюхин Алексей Евгеньевич



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон: +7 (495) 609-14-00;

Электронная почта: rectorat@staff.sechenov.ru

Адрес в сети интернет: <https://sechenov.ru/>