



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(КФУ)

Кремлевская ул., д. 18, корпус 1, Казань, 420008
тел. (843) 233-71-09, факс (843) 292-44-48
эл. почта: public.mail@kpfu.ru
ОКПО 02066730, ОГРН 1021602841391
ИНН/КПП 1655018018/165501001

11.09.2024 № 04-09/3171
На № 109/19/1885 от 30.07.2024

Отзыв ведущей организации

У Т В Е Р Ж Д А Ю

Первый проректор –

проректор по научной деятельности

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)

федеральный университет»

Доктор физ.-мат. наук, профессор,

Д.А. Тагорский

2024 г.



ОТЗЫВ

Ведущей организации на диссертационную работу

Зариповой Ксении Асхатовны

На тему: «АТФ-зависимая регуляция сигнальных путей в скелетных мышцах при моделируемой гравитационной разгрузке», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина

Актуальность темы выполненной работы

В условиях современного общества, когда длительность пребывания людей в состоянии сниженной подвижности увеличивается (включая пандемии, по медицинским показаниям, таких как длительный постельный режим и иммобилизация или в космонавтике), проблема атрофии скелетных мышц становится крайне важной для сохранения здоровья населения и требует глубокого понимания механизмов этого процесса. Исследование

ИМБП ВХ, № 08/2800(1)
от « 16 » 09 2024 г.

867644

механизмов, таких как активация сигнальных путей через АТФ и кальций, приводящих к мышечной атрофии при уменьшении их сократительной активности, может расширить представление о ее молекулярных и клеточных причинах. Понимание роли АТФ и кальциевых сигналов в процессах атрофии может способствовать разработке стратегий для предотвращения или замедления атрофии. Использование паннексиновых каналов и P2Y рецепторов как потенциальных мишеней может привести к созданию новаторских методов воздействия на атрофию. Таким образом, работа имеет высокую актуальность в контексте медицинской науки и реабилитации, предлагая подходы для решения одной из насущных проблем, с которой сталкиваются как отдельные пациенты, так и современное общество в целом.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

В данной диссертационной работе проведена оценка АТФ-зависимых путей регуляции сигналов в скелетных мышцах при функциональной разгрузке. Впервые установлено, что на ранних стадиях функциональной разгрузки происходит накопление АТФ в скелетных мышцах, что открывает новые возможности для понимания метаболических изменений при атрофии. Была выявлена роль паннексиновых каналов в транспорте АТФ в интерстициальное пространство, что указывает на их значимость в регуляции белкового обмена и катаболических процессов.

Впервые показано, что рецепторы P2Y1 и P2Y2 участвуют в регуляции атрофических процессов, где ингибирование этих рецепторов замедляет экспрессию E3-убиквитинлигазы и влияет на скорость синтеза белка. Показано, что P13K играет ключевую роль в регуляции сигнального пути при функциональной разгрузке, где его ингибирование предотвращает накопление АТФ и замедляет процессы атрофии. Установлено, что выход АТФ во внеклеточное пространство служит инициатором изменений в экспрессии генов, включая сигнальный путь Rapx1-P2Y-IP3, что значительно расширяет понимание механики атрофии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа основывается на актуальных научных данных и концепциях в области физиологии скелетных мышц. Постановка цели исследования и выдвижение гипотез о накоплении АТФ и его роли в сигнализации выглядят логично и последовательно. Все научные положения, выводы в диссертации Зариповой К.А. хорошо аргументированы, обоснованы и достоверны. Автором проанализирован большой объем экспериментального материала. Высокий уровень работы и обоснованность полученных результатов обусловлены применением разнообразных экспериментальных подходов и комплексному исследованию молекулярных механизмов, связанных с функциональной разгрузкой и мышечной атрофией различными современными методами молекулярной биологии (ПЦР в реальном времени, метод вестерн-блоттинга, электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ), обратной транскрипции). Полученные результаты подтверждают научные положения о значимости АТФ и пуриnergических рецепторов (P2Y) в регуляции белкового обмена и атрофических процессов, что имеет обоснование в предыдущих исследованиях. Основные выводы работы подтверждаются количественными данными, подтверждающими изменения в содержании АТФ, экспрессии Е3-лигаз и других сигнальных маркеров в различных условиях функциональной разгрузки. Это демонстрирует достоверность результатов. Кроме того, работа подтверждает ранее полученные результаты о роли паннексиновых каналов в транспорте АТФ и его воздействии на регуляцию клеточного гомеостаза.

Таким образом, работа демонстрирует достаточно высокую степень обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования имеют большое значение как для теоретической науки, так и для практического применения в области

медицины, физиологии и реабилитации. Они открывают новые возможности для дальнейших исследований, направленных на улучшение здоровья и качества жизни людей, сталкивающихся с проблемами атрофии мышц и связанными осложнениями.

Научная значимость: работа Зариповой К.А. вносит вклад в понимание молекулярных механизмов, связанных с атрофией скелетных мышц. Выявление роли АТФ и паннексиновых каналов в регуляции катаболических и анаболических путей сигнализации открывает новые возможности для исследований в области мышечной физиологии.

Инновационные данные: доказано, что на ранних этапах функциональной разгрузки происходит накопление АТФ в *m. soleus*, и активность пуринергических рецепторов значительно влияет на уровень атрофии. Это может изменить представления о метаболических процессах при уменьшении физической активности.

Практическая значимость: полученные результаты могут быть основой для разработки новых лекарственных средств, направленных на ингибирование паннексиновых каналов и пуринергических рецепторов, что потенциально может использоваться при профилактике и лечении мышечной атрофии в различных условиях, таких как иммобилизация, космические полеты и реабилитация пациентов. Понимание сигнализации, связанной с АТФ и кальцием, может быть применено в клинической практике для мониторинга и коррекции состояний, связанных с мышечной слабостью и атрофией, особенно у пожилых пациентов и тех, кто находился в длительной иммобилизации, что улучшит их восстановление и качество жизни.

Структура и объем диссертационной работы

Структура диссертации Зариповой К.А. и ее содержание соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук. Диссертационная работа написана научным языком и содержит качественный иллюстративный материал. Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав,

заключения, выводов и списка литературы, включающего 248 источников, из них 6 на русском и 242 на иностранном языке, содержит 35 рисунков и 3 таблицы. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ. Среди них 4 статьи опубликованы в журналах из Перечня ведущих российских рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемом базами данных WoS и Scopus, 1 свидетельство о государственной регистрации патентов. Апробация материалов диссертации прошла на 15 научно-практических конференциях, включая международные конференции высокого уровня, что не вызывает сомнений в качестве результатов рассматриваемой работы. Содержание диссертации отражено в опубликованных работах.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями и отражает основное содержание диссертационной работы.

В качестве **замечаний и пожеланий**, которые не снижают значимости выполненного исследования, можно отметить следующее:

1. Каковы возможные молекулярные механизмы, лежащие в основе увеличения содержания АТФ в *m. soleus* после 3 суток разгрузки? Каково влияние интрацеллюлярных и экстрацеллюлярных факторов на этот процесс?

2. Как вы предполагаете, какие механизмы приводят к повышению экспрессии *Panx1* в ответ на ингибирование?

3. Какие экспериментальные данные могут подтвердить предположение о компенсаторной реакции на блокаду функций каналов?

4. Какие конкретные сигнальные пути, отличные от тех, которые вы уже указали, могли повлиять на экспрессию ЕЗ-лигаз в условиях функциональной разгрузки?

5. По структуре диссертации: раздел «обсуждение» необходимо было вынести в отдельную главу, что дало бы автору возможность расширить обсуждение. Например, добавить больше сравнительных данных по уровням АТФ и экспрессии ЕЗ-лигаз, полученных в других исследованиях, для интерпретации результатов.

6. В тексте встречаются небольшое количество орфографических, стилистических, пунктуационных ошибок и опечаток, нарушен порядок нумерации страниц.

7. В диссертационной работе и автореферате нет главы «Практические рекомендации». Хотелось бы услышать практические рекомендации и перспективы дальнейших исследований автора, особенно подчеркнуть о возможном применении полученных результатов в клинической практике.

Заключение

Диссертационная работа Зариповой Ксении Асхатовны на тему: «АТФ-зависимая регуляция сигнальных путей в скелетных мышцах при моделируемой гравитационной разгрузке», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Новые научные результаты комплексного изучения механизмов, лежащих в основе изменений энергетического метаболизма и катаболических процессов, связанных с функциональной разгрузкой и атрофией скелетных мышц полученные диссертантом, имеют существенное значение для авиационной, космической и морской медицины и могут рассматриваться как перспективная стратегия для профилактики и лечения мышечной атрофии в условиях ограниченной активности. Положения, выносимые на защиту и выводы достаточно обоснованы.


Таким образом, диссертационная работа на тему: «АТФ-зависимая регуляция сигнальных путей в скелетных мышцах при моделируемой гравитационной разгрузке» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пп. № 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), а ее автор, Зарипова Ксения Асхатовна, заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата биологических наук по специальности – 3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина.

Отзыв на диссертационную работу и автореферат Зариповой К.А. составлен кандидатом биологических наук, доцентом Балтиной Татьяной Валерьевной, доцентом кафедры физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии ФГОАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

 Балтина Татьяна Валерьевна

Отзыв на диссертационную работу и автореферат Зариповой К.А. заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии ФГОАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Протокол № 1 от «29» августа 2024

Доктор биологических наук, профессор
Заведующий кафедрой физиологии человека и животных,
Институт фундаментальной медицины и биологии,
ФГОАУ ВО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет»  Ситдикова Гузель Фаритовна

420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

Телефон организации: +7 (843) 939-29-034;

E-mail: public.mail@kpfu.ru

Подпись к.б.н., доцента Балтиной Т.В. удостоверяю:

Дата: 9.09.2024

Подпись доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой физиологии человека и животных, Ситдиковой Г.Ф. удостоверяю

Дата: 9.09.2024

