

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Ветрового Олега Васильевича на тему: «Долгосрочные последствия нарушения развития мозга крыс, вызванного пренатальной гипоксией», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по научной специальности 1.3.4. Биохимия

В последние десятилетия интенсивно развиваются исследования, посвященные изучению проблемы воздействия пренатального стресса на формирование нервной системы потомства, причем большое внимание уделяется не только его неблагоприятному влиянию в эмбриональный и ранний постнатальный период развития, но и долгосрочным эффектам, проявляемым во взрослом организме. Среди неблагоприятных факторов, воздействующих на организм матери при беременности и вызывающих нарушение развития мозга потомства на протяжении всей его жизни, особое место занимает пренатальная гипоксия, которая приводит к хронической плацентарной недостаточности, относящейся к числу наиболее распространенных осложнений беременности. В настоящее время не вызывает сомнений, что пренатальная гипоксия может быть в долгосрочной перспективе предиктором развития различных нервно-психических заболеваний, приводящих к преждевременному старению и сокращению продолжительности жизни. Между тем молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе этого явления изучены недостаточно, вследствие чего исследование, выполненное Олегом Васильевичем Ветровым и посвященное изучению процессов, осуществляемых при пренатальной гипоксии на молекулярном уровне в раннем онтогенезе и оказывающих негативное влияние на функциональную активность мозга потомства в последующие периоды развития организма, является весьма **актуальным**.

Полученные диссертантом результаты отличаются оригинальностью и **новизной**. Представленный им обширный экспериментальный материал позволил выдвинуть и обосновать положение о том, что наиболее выраженные нарушения когнитивных и поведенческих функций организма животных, перенесших пренатальную гипоксию, происходят в различных областях развивающегося мозга, прежде всего в гиппокампе, начале третьей недели гестации, являющейся периодом наиболее активного нейрогенеза. Была выдвинута гипотеза, согласно которой патологическое развитие мозга плода, подвергшегося воздействию пренатальной гипоксии, обусловлено снижением чувствительности гиппокампа к глюкокортикоидной регуляции, которое приводит к нарушению функциональной активности гиппокампа у взрослых особей и проявляется в виде целого ряда устойчивых изменений эпигенетического кода. Это полностью укладывается в рамки интенсивно развиваемого в настоящее время представления о роли воздействия на организм матери неблагоприятных факторов, к которым в первую очередь, следует отнести пренатальную гипоксию, вызывающую дефицит в кислороде, необходимом для нормального развития мозга плода, в формировании у потомства предрасположенности к различным нейродегенеративным состояниям. В этой связи результаты исследований, проведенных О.В. Ветровым, имеют не только теоретическую значимость, но и представляют определенный практический интерес, поскольку они могут быть использованы при разработке эффективных фармакологических препаратов,

направленных на предотвращение и устранение долгосрочных последствий пренатальной гипоксии.

К числу наиболее важных результатов, полученных диссертантом, следует отнести следующие:

1. Установлено, что пренатальная гипоксия индуцирует повышение содержания и транскрипционной активности фактора HIF1 $\alpha$  новорожденных крыс, которые нивелируются с возрастом, но вновь проявляются у стареющих (18 мес.) крыс.
2. Показано, что пренатальная гипоксия приводит к уменьшению количества и транскрипционной активности глюкокортикоидных рецепторов на протяжении всей жизни потомства, однако нарушение их экспрессии можно предотвратить введением беременным крысам перед сеансами гипоксии ингибитора синтеза глюкокортикоидов метирапона.
3. Выявлено ассоциированное с возрастом снижение в гиппокампе крыс, подвергнутых воздействию пренатальной гипоксии, уровня глутамата за счет замедления транскрипции ферментов его синтеза, которое сопровождается увеличением количества метаболитных рецепторов глутамата1 типа, что, однако оказывается недостаточным для нормализации его рецепции.

Перечисленные эффекты пренатальной гипоксии в совокупности со стрессорным ответом матери на гипоксическое воздействие, как показано в исследованиях, проведенных диссертантом, сопровождаются глубокими изменениями паттернов эпигенетических модификаций в неокортексе и гиппокампе и могут приводить к нарушению пространственной памяти (доказано в экспериментах с использованием водного лабиринта Морриса) и другим проявлениям когнитивного дефицита, преждевременной гибели нейронов и раннему старению.

Принципиальные замечания по диссертации Ветрового О.В. отсутствуют, однако имеются вопросы, которые носят дискуссионный характер и не были предметом специального изучения диссертанта, однако по поводу чего было бы интересно знать его мнение:

1. Какое влияние оказывает пренатальная гипоксия на функционирование других, помимо глутаматергической, нейромедиаторных системы потомства? Можно ли полагать, что именно нарушению метаболизма глутамата принадлежит исключительная роль как основному нейромедиатору, вызывающему гибель нейронов и когнитивный дефицит при пренатальной гипоксии.
2. Известно, что нейрогенез сопровождается процессами васкулогенеза и ангиогенеза, их максимальная выраженность в различных структурах мозга, в том числе гиппокампе, по срокам гестации совпадает (пик у исследуемых экспериментальных животных приходится на 14-16 сутки эмбрионального развития). Какие данные о влиянии пренатальной гипоксии на васкуло- и ангиогенез имеются в литературе и было бы ли целесообразно в дальнейшем исследовать эти процессы в условиях проводимых Вами экспериментов?

Основное содержание диссертационной работы Олега Васильевича Ветрового полностью отражено в 22 статьях, опубликованных за период с 2014 по 2022 г.г. в



рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ (список из 21 наименований приведен в краткой печатной версии диссертации, а последняя опубликована в журнале «Нейрохимия», 2022. Т. 39. №3. С.205-209). Всего по теме диссертации им опубликованы 82 работы и 60 тезисов конференций.

Диссертация Ветрового Олега Васильевича на тему: «Долгосрочные последствия нарушения развития мозга крыс, вызванного пренатальной гипоксией» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Ветровой Олег Васильевич заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Член диссертационного совета.

Доктор биологических наук, профессор, з. д. н. РФ.

Главный науч. сотрудник НИИ акушерства, гинекологии

и репродуктологии им.Д.О.Отта



Арутюнян Александр Вартанович

Подпись Арутюняна Александра Вартановича подтверждаю.

Ученый секретарь НИИ АГиР им. Д.О. Отта д.м.н.

Капустин Р.В.

20.09.2022 г.

