

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Гуляевой Наталии Валерьевны на диссертацию Олега Васильевича Ветрового на тему: «ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ МОЗГА КРЫС, ВЫЗВАННОГО ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЕЙ», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по научной специальности 1.5.4 – Биохимия

Исследование влияния пренатальной гипоксии на функционирование мозга в постнатальном онтогенезе является актуальной проблемой в связи с широким распространением гипоксических состояний плода, влиянием их на развитие мозга и тяжелыми последствиями внутриутробной гипоксии на всех последующих этапах постнатального онтогенеза, прежде всего расстройствами когнитивной и эмоциональной сфер.

В работе было исследовано влияние пренатальной гипоксии на паттерны эпигенетических модификаций мозга крыс на протяжении постнатального онтогенеза, прослежено ее влияние на динамику индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора HIF1 α в гиппокампе на протяжении жизни крыс, проведено сравнение эффектов стрессорного ответа матери на гипоксию и введение дексаметазона на экспрессию и транскрипционную активность глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе потомства, прослежено влияние пренатальной гипоксии на функционирование периферических компонентов глюкокортикоидной нейроэндокринной системы на протяжении жизни крыс. Исследованы также некоторые компоненты глутаматергической системы гиппокампа переживших пренатальную гипоксию, и влияние пренатальной гипоксии на пространственную память и потерю нейронов в гиппокампе с возрастом. Работа содержит новые оригинальные результаты и характеризуется новым

подходом к проблеме влияния пренатальной гипоксии на мозг. Рассматривая пренатальную гипоксию как стрессорный фактор, автор показал влияние на мозг нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звена и системы рецепторов глюкокортикоидов.

Положения, выносимые на защиту, адекватно отражают полученные в работе экспериментальные результаты и теоретические разработки автора с учетом полученных ранее в лаборатории результатов и данных других групп. Показано, что пренатальная гипоксия вызывает устойчивые изменения паттернов эпигенетических модификаций хроматина, ассоциированные со снижением его активности, в гиппокампе и неокортексе крыс на протяжении всей жизни. Установлено, что увеличение содержания и транскрипционной активности индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора HIF1 α в гиппокампе крыс, переживших пренатальную гипоксию, сохраняется после рождения, стабилизируясь к половозрелому возрасту, а в процессе старения вновь происходит увеличение экспрессии HIF1 α . Выявлено, что стрессорный ответ матери на гипоксию или его имитация введением дексаметазона во время беременности вызывают стабильное и продолжительное снижение чувствительности гиппокампа потомства к глюкокортикоидам в результате снижения экспрессии глюкокортикоидных рецепторов и эффективности глюкокортикоид-зависимой транскрипции. Ингибитор синтеза кортикостерона метирапон предотвращает уменьшение количества глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе после пренатальной гипоксии. Следствием нарушения чувствительности гиппокампа крыс, переживших пренатальную гипоксию, к глюкокортикоидам является стабильная гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Полученные данные указывают на то, что стабильное увеличение базального уровня глюкокортикоидов сопровождается возрастными нарушениями их периферической рецепции и, как следствие, реализации глюкокортикоид-зависимых функций. Пренатальная гипоксия вызывает нарушение синтеза и увеличение деградации глутамата, а также повышенную экспрессию

некоторых субъединиц глутаматных рецепторов в гиппокампе крыс. Долгосрочные последствия пренатальной гипоксии выражаются в феномене ускоренного старения, проявляющегося в преждевременной потере нейронов и, как следствие, прогрессирующем с возрастом когнитивном дефиците.

Исследования О.В.Ветрового, составившие основу его диссертационной работы, опубликованы в высокорейтинговых международных и отечественных журналах, а также доложены на международных и российских научных мероприятиях.

Диссертационная работа О.В. Ветрового обладает несомненной фундаментальной значимостью, углубляя представления о механизмах долгосрочных последствий пренатальной гипоксии. Наряду с этим работа имеет важное трансляционное значение, которое может быть практически ценным: выявлены новые потенциальные мишени для разработки подходов, которые позволят предотвратить или купировать нарушения развития мозга, тем самым предотвращая развитие последствий пренатальной гипоксии. Полученные результаты могут также быть использованы для создания способов ранней диагностики последствий пренатального стресса.

К недостаткам работы можно отнести излишне скупое описание использованных методов и объема экспериментов (в т.ч. числа животных в каждом эксперименте), а также ряд ошибок в тексте, в т.ч. использование давно вышедшего из употребления термина "глутаматэргический" (правильно - глутаматергический). Однако это не снижает общую высокую оценку работы, поскольку практически все представленные в ней эксперименты прошли апробацию публикациями в солидных научных журналах.

Диссертация Олега Васильевича Ветрового 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 Олег Васильевич Ветровой 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 биол. наук, профессор,
рук. лаборатории функциональной
биохимии нервной системы,
г.н.с. Института высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии РАН



Н.В.Гуляева

26 сентября 2022 г



Подпись Гуляевой Н.В.
УДОСТОВЕРЯЮ
Зам. канд. ИВНД и НФ
Доминин М.В.