

## 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 1.5.4. Биохимия

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Пренатальная гипоксия является ведущим фактором риска развития нарушений когнитивных функций у потомства. Такие нарушения несут серьезные медико-социальные последствия и требуют адекватной коррекции, которая невозможна без понимания механизмов развития нарушений развития мозга, вызванных пренатальной гипоксией. Хотя открытие гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в 2019 году было отмечено Нобелевской премией по физиологии или медицине, многие особенности реализации защиты организма млекопитающих от гипоксии остаются малоизученными. В связи с вышесказанным актуальность выбранной Олегом Васильевичем Ветровым темы диссертационного исследования не вызывает сомнений.

**Общая характеристика диссертационного исследования.** Диссертация изложена на 121 страницах, содержит разделы «Введение», 4 главы ("Эпигенетические модификации в мозге крыс, переживших пренатальную гипоксию"; "Роль индуцируемого гипоксией фактора HIF1 $\alpha$  в патогенезе постгипоксической реоксигенации гиппокампа взрослых крыс и особенности его экспрессии у крыс, переживших пренатальную гипоксию"; "Центральные и периферические нарушения глюкокортикоидной системы крыс, переживших пренатальную гипоксию"; "Особенности функционирования глутаматэргической системы гиппокампа крыс, переживших пренатальную гипоксию"), «Заключение», «Выводы», «Основные публикации по теме диссертации»; «Список сокращений», «Список литературы», «Благодарности». Эти же главы переведены на английский язык. Раздел «Список литературы» содержит 148 ссылок на работы, среди которых 17 отечественных, а остальные – зарубежные, преимущественно это публикации последних 20 лет. Результаты диссертационного исследования иллюстрированы 28 рисунками, при этом ряд из них посвящен обобщению результатов диссертации, что свидетельствует о тщательном анализе и глубоком понимании автором сути полученных результатов, а также сформулированных на их основе выводов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации.** Обоснованность научных положений подкрепляется достаточным количеством независимых экспериментов, повтором каждой временной точки на 6 животных, выбором адекватных методов для создания модели пренатальной гипоксии, для анализа ответа клеток на гипоксию, эпигенетических воздействий, транскрипции генов, контролируемых HIF, глюкокортикоидными гормонами. Первое положение о том, что пренатальная гипоксия вызывает устойчивые изменения паттернов эпигенетических модификаций хроматина, ассоциированные со снижением его активности, в гиппокампе и неокортексе крыс на протяжении всей жизни, подкреплено исследованиями метилирования геномной ДНК, ацетилирования остатка лизина 24 в гистоне 3 и метилирования остатков лизина 4 и 9 в гистоне 3 в гиппокампе и неокортексе на сроках 2 недели, 3 и 18 месяцев после пренатальной гипоксии. Второе положение об

увеличении содержания и транскрипционной активности NIF1 $\alpha$  в гиппокампе крыс, переживших пренатальную гипоксию, которое сохраняется после рождения, стабилизируясь к половозрелому возрасту подкреплено корректным анализом NIF с помощью метода Вестерн-блоттинга, его распределения между цитозольной и ядерной фракцией анализируемых клеток. Третье положение о роли реакции глюкокортикоидных рецепторов в нарушениях развития мозга, вызванного пренатальной гипоксией, было подкреплено параллельными опытами воздействия дексаметазона на потомство беременных крыс, анализом плотности глюкокортикоидных рецепторов и контролируемых ими генов. Четвертое положение о том, что следствием нарушения чувствительности гиппокампа крыс, переживших пренатальную гипоксию, к глюкокортикоидам является стабильная гиперактивация гипоталамо-гипофиз-адренкортикальной оси, подкреплено корректным анализом уровня кортикостерона, глкокогена и глюкозы. Пятое положение о том, что пренатальная гипоксия вызывает возраст-ассоциированное нарушение синтеза и увеличение деградации глутамата, сопровождающееся неэффективной гиперактивацией рецепторного аппарата глутаматэргической системы в гиппокампе крыс, подкреплено анализом глутамата и его рецепторов, экспрессии генов транспортеров глутамата и его метаболизма на различных сроках после пренатальной гипоксии. На основе полученных данных автором удачно сформулировано ключевое положение о том, что долгосрочные последствия пренатальной гипоксии выражаются в развитии состояния «ранней старости», проявляющегося в преждевременной потере нейронов и, как следствие, прогрессирующем с возрастом когнитивном дефиците. На основании полученных результатов сформулированы корректные выводы. Важно отметить, что результаты получили хорошую апробацию и были опубликованы в 21 статье в высокорейтинговых рецензируемых журналах, в том числе в журнале "Биохимия".

**Достоверность и научная новизна.** Научная новизна заключается в том, что автором расшифрованы молекулярные механизмы действия гипоксии и глюкокортикоидов матери на развивающийся мозг плода, а также о последствиях нарушения функционирования гиппокампа, которые открывают широкие возможности для ранней диагностики и эффективной коррекции широкого спектра возрастных неврологических заболеваний спорадического характера. Достоверность полученных результатов и выводов подкрепляется достаточным числом независимых экспериментов, использованием адекватных методов математической и статистической обработки экспериментальных данных, а также корректной интерпретацией результатов диссертационного исследования.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Несмотря на высокую значимость полученных диссертантом результатов для фундаментальной науки, результаты исследования имеют не только теоретическую, но и прикладную ценность, в том числе возможностью разработки новых способов ранней диагностики последствий пренатальных патологий и поиска эффективных путей повышения общей резистентности организма.

Диссертационная работа изложена хорошим научным языком, оформлена согласно существующим требованиям. По результатам знакомства с диссертационной работой не

возникло каких-либо существенных замечаний по сути изложения результатов и интерпретации полученных данных.

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,  
Заведующий лабораторией  
биохимической генетики ФБГНУ "ИЭМ"

Соколов А.В.

30.09.2022



*Хитрова О.*