

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ветрового Олега Васильевича «Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия

Диссертационная работа **Ветрового Олега Васильевича** посвящена важному для современной медицинской науки и биохимии вопросу о возможностях использования естественных адаптационных механизмов для уменьшения повреждения ткани, вызываемого ишемией или тяжелой гипоксией. Данный вопрос актуален для медицины в связи с высокой распространенностью неинфекционных заболеваний, вызываемых нарушениями кровоснабжения жизненно важных органов и тканей. Особенностью постановки научной задачи является фокус автора на посткондиционировании, которое отличается от хорошо известного гипоксического прекодиционирования, что определяет уровень новизны и затрагивает слабо изученную научную проблематику.

Методически исследование выполнено на высоком уровне с использованием патофизиологических моделей на животных (крысах линии Wistar), у которых оценивалось влияние гипоксии и гипобарического посткондиционирования на клеточные, адаптационные и метаболические процессы в гиппокампе и неокортексе.

В частности, было установлено, что посткондиционирование на способно уменьшать выраженность процессов апоптоза и увеличивает содержание Bcl-2 и фактор роста BDNF, которые играют ключевую роль и обеспечивают выживаемость клеток головного мозга при ишемии. Автор также убедительно показывает выраженность метаболических нарушений, которые возникают при тяжелой гипоксии и сопровождаются накоплением продуктов перекисного окисления липидов. В отношении молекулярных механизмов с помощью топотекана - ингибитора топоизомеразы I, который подавляет экспрессию субъединицы HIF-1 α , была установлена возможная роль фактора транскрипции HIF-1 в процессе адаптации, вызываемой посткондиционированием.

Следует отметить важный факт, что автором экспериментально и теоретически обоснован один из наиболее любопытных выводов – о возможном благоприятном влиянии ингибирования HIF-1 в раннем периоде развития ишемии на эффективность гипоксического посткондиционирования за счет «снятия» его репрессивного действия на продукцию НАДФН. Возможным ограничением данного вывода является тот факт, что ингибиторы топоизомеразы I являются производными камптотецина и могут не только вызывать снижение скорости биосинтеза HIF-1, но и иметь другие мишени, в том числе, по механизму, связанному с их способностью индуцировать разрывы ДНК. Кроме того, топотекан является достаточно токсичным соединением с точки зрения его применения в раннем периоде развития инсульта или для профилактики стресса, связанного с гипоксией и реоксигенацией в ЦНС.

Данные, полученные автором, являются оригинальными научными наблюдениями и вносят существенный вклад в данную область знаний. В дальнейшем, несомненно, будут вызывать интерес результаты длительных (в 4-8 недель) экспериментов, а также установление возможной роли HIF-2 как адаптационного белка, отвечающего как раз за «отсроченную адаптацию» к гипоксии. Кроме того, возможно, для углубления

развиваемой автором концепции ему могут потребоваться в дальнейшем опыты на трансгенных или нокаутных животных, так как использование химических ингибиторов *in vivo*, как было отмечено выше, не всегда позволяет добиться однозначных выводов.

Экспериментальный объем работы, использованные в ней методы и способы анализа свидетельствуют о высокой квалификации диссертанта, его хорошей научной подготовке и способности самостоятельно вести серьезную научную работу. Выводы и положения, выносимые на защиту, следуют из результатов, изложены ясно и четко, с пояснениями или отсылками к литературным данным.

Автореферат на 25 стр. содержит 17 цветных или ч/б рисунков и подробно раскрывает суть диссертационного исследования; замечаний к оформлению, стилю и объему автореферата нет.

В заключение следует отметить, что диссертационная работа Ветрового Олега Васильевича «Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является оригинальным экспериментальным исследованием, в определенной степени закладывающим научные основы отдельного направления в медицинской биохимии, касающегося индукции адаптации к гипоксии методами посткондиционирования. По актуальности, научной новизне, практической значимости и методическому уровню, а также уровню публикаций диссертационная работа соответствует п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2014 г. № 842. Она вносит существенный вклад в решение приоритетной проблемы современной медицины – повышение толерантности организма к гипоксии. Автор исследования, Ветровой Олег Васильевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

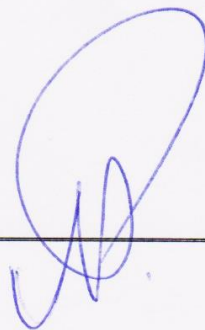
Павел Игоревич Макаревич,
кандидат медицинских наук
заведующий лабораторией
Генно-клеточной терапии
Института регенеративной медицины,
Медицинский научно-образовательный центр
МГУ имени М.В. Ломоносова
email: pmakarevich@mc.msu.ru

26.03.2018

Адрес:

Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10
119192, Москва
Тел/факс: +7 495 531 2777

Подпись _____



*Подпись Макаревича П.И. уполномочен
Начальник отдела кадров МГУ имени М.В. Ломоносова*

