

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 чрезвычайно актуальному вопросу - изучению молекулярных механизмов защитного действия гипоксического *пост*кондиционирования – неинвазивного способа коррекции повреждений, вызванных предварительным применением тяжелой гипоксии. В отличие от *пре*кондиционирования, данный подход является новаторским и практически неизученным. Информация о молекулярных механизмах реализации его протективного действия на сегодняшний день весьма ограничена. Все это определяет **актуальность** проблемы.

Исследование выполнено на очень высоком методическом уровне с применением современных биохимических, молекулярно-биологических и гистохимических методов, позволяющих провести многопараметрический анализ полученных данных. В качестве объектов исследования были выбраны отделы мозга, наиболее чувствительные к гипоксии – неокортекс и гиппокамп. Для оценки окислительно-восстановительного статуса тканей при гипоксических воздействиях проведены измерения количества: восстановленных тиоловых групп, общего глутатиона, продуктов перекисного окисления липидов - диеновых и триеновых конъюгатов. Впервые при моделировании гипоксии проведены определения количества и локализации регулятора апоптоза фактора Bcl-2, нейротрофического фактора BDNF, эритропоэтина. Измерены активность Г6ФДГ и количество НАДФН - продукта пентозофосфатного пути; проведены исследования регуляторной роли гипоксического транскрипционного фактора HIF-1 α в этом процессе. В работе использованы колориметрический, флуориметрический, спектрофотометрический, гистохимический, иммуногистохимический методы, а также метод вестерн блотт.

Все вышесказанное свидетельствует о высоком профессионализме диссертанта, его хорошей научной подготовке.

Большинство полученных данных оригинальны, благодаря чему диссертационная работа вносит существенный вклад в разрабатываемую проблему: доказывается, что гипоксическое *пост*кондиционирование обладает не только защитным антигипоксическим действием, но и проявляет антиоксидантные, противоапоптотические и нейропротекторные свойства. Все это расширяет представления о внутриклеточных

молекулярных сигнальных механизмах, вовлекаемых в адаптационные процессы при острой гипоксии и подтверждает правомочность и перспективность использования посткондиционирования в практической медицине для коррекции ранних гипоксических повреждений, связанных с инсультами и острыми нарушениями кровоснабжения.

Содержание автореферата дает достаточно полное представление о сути диссертационного исследования. Замечаний к оформлению, стилю и объему автореферата нет.

Учитывая вероятность продолжения автором в будущем исследований в данном направлении, хотелось бы отметить следующее:

- Целесообразно в дальнейшем проводить работу на фенотипах животных с разной толерантностью к гипоксии, так как известно, что защитно-адаптационные механизмы к гипоксии формируются у них неодинаково.

- Следует учитывать, что срочная экспрессия гипоксического транскрипционного фактора HIF-1 α , ответственного за экспрессию более 150 генов, в том числе и участвующих в формировании срочных механизмов адаптации, индуцируется одновременно с действием гипоксии и зависит от ее тяжести. Выбранный диссертантом режим тяжелого гипоксического воздействия индуцирует экспрессию фактора лишь в первые 15 мин и в последующие 4ч происходит резкое снижение его уровня сравнительно с исходным. Поэтому для окончательных выводов о роли HIF-1 α в регуляции ПФШ необходимы измерения динамики содержания этого белкового фактора в клетке в процессе эксперимента.

- Учитывая, что, согласно данным литературы, в условиях выбранного диссертантом режима гипоксического посткондиционирования срочная экспрессия HIF-1 α достигает максимальных значений уже через 60 мин, после чего его уровень возвращается к норме, целесообразно проверить возможность сокращения длительности этого воздействия без потери его положительных эффектов, т.е. его оптимизации.

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 области биохимии, поднимающим круг инновационных вопросов, касающихся механизмов клеточного сигналинга и метаболизма при гипоксии, антигипоксической защиты, а также формирования молекулярных механизмов адаптации к дефициту кислорода. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и высокому методическому уровню, а также полноте 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.

20.03.2018

Руководитель отдела патофизиологии
Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии
(ФГБНУ),
И.О. заведующего лаборатории биоэнергетики и проблем гипоксии
Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии,
Член-корреспондент РАН,
Заслуженный деятель науки, профессор, доктор биологических наук

Лукьянова Людмила Дмитриевна

Подпись Лукьяновой Л.Д. удостоверяю.
Ученый секретарь Научно-исследовательского института
общей патологии и патофизиологии, кандидат медицинских наук

Скуратовская Л.Н.



ФГБУ Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии,
Балтийская ул. 8
125 315, Москва
niiopp@mail.ru

Email: ldlukyanova@gmail.com
Телефон 8 499 1511756