

## УТВЕРЖДАЮ

Директор Томского национального  
исследовательского медицинского  
центра РАН, академик РАН Е.Л. Чойнзонов



«07» 03 2018 г

### ОТЗЫВ

Ведущей организации на диссертацию Ветрового Олега Васильевича «Роль NF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Диссертационная работа Ветрового О.В. посвящена изучению механизмов, лежащих в основе патологических и адаптивных реакций мозга на гипоксию и реоксигенацию, что относится к одной из актуальнейших проблем современной нейробиологии и биомедицины.

#### **Актуальность темы исследования, обоснованность и достоверность результатов**

Представленная диссертация О.В. Ветрового это – исследование, связанное с одной из фундаментальных проблем нейробиологии, а именно – с изучением особенностей функционирования мозга, нарушенного в результате гипоксических воздействий. Как известно, головной мозг относится к органам, наиболее чувствительным к недостатку кислорода. Гипоксия мозга, возникающая по различным причинам, в частности при ишемическом инсульте, оказывает деструктивный эффект на нейроны уязвимых структур мозга, таких как гиппокамп и сенсомоторная кора. В то же время установлен противоположный эффект гипоксии умеренной

модальности, что активно используется для разработки превентивных способов повышения устойчивости мозга к гипоксии или реабилитации после уже перенесенного тяжелого гипоксического стресса.

Несмотря на огромный интерес исследователей к проблеме гипоксии и реоксигенации мозга и активные попытки поиска путей предотвращения постгипоксических патологий, конкретные биохимические механизмы поддержания нейропротекции во многом остаются не выясненными, что подчеркивает актуальность диссертационной работы О.В. Ветрового. Кроме того, актуальность предпринятого диссертантом направления исследований во многом обусловлена и важностью выяснения вопроса о роли индуцируемого гипоксией фактора-1 в реализации эффектов тяжелых форм гипоксии на мозг, поскольку в настоящее время этот фактор рассматривается в качестве фармакологической мишени при коррекции постинсультных состояний.

Комплексный методический подход с использованием множества современных методов, адекватных целям и задачам исследования, позволил О.В. Ветровому получить большой объем экспериментального материала по избранной теме; достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Важной особенностью работы О.В. Ветрового является применение широкого спектра биохимических, молекулярно-биологических и гистохимических методов для всестороннего изучения роли транскрипционного фактора HIF1 и пентозофосфатного пути в реализации вызванных тяжелой гипобарической гипоксией условий окислительного стресса, сопровождающихся клеточной гибелью в чувствительных к гипоксии структурах мозга в постгипоксический период. Автором впервые установлено, что в развитии индуцируемого тяжелой гипоксией

окислительного стресса и последующей гибели клеток, чувствительных к недостатку кислорода структур мозга, важная роль принадлежит нарушению функционирования пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы. Кроме того, диссертантом убедительно продемонстрировано, что сеансы посткондиционирования умеренной гипобарической гипоксией, обладающие ярко выраженным нейропротективным эффектом, способствуют нормализации активности пентозофосфатного пути, предотвращают развитие состояния окислительного стресса и снижают интенсивность процессов свободнорадикального окисления.

В работе Ветрового О.В. приведены приоритетные данные, доказывающие вовлечение HIF1 в нарушение функционирования пентозофосфатного пути на уровне транскрипции. Автором впервые установлена возможность предотвращения развития окислительного стресса и клеточной гибели на фоне нормализации пентозофосфатного пути в гиппокампе крыс, переживших тяжелую гипоксию, посредством применения ингибитора HIF1.

Вся совокупность полученных диссертантом экспериментальных результатов по расшифровке последовательности биохимических процессов, приводящих к патологическим эффектам тяжелой гипоксии, нейропротективных механизмов гипобарического посткондиционирования, а также по оценке вклада HIF1 в реализацию постгипоксической патологии, позволила сформулировать обоснованные выводы диссертационного исследования и внести существенный вклад в развитие современных представлений об особенностях функционирования мозга после перенесенной гипоксии.

Автором подтвержден высокий нейропротективный потенциал неинвазивного метода коррекции постгипоксических патологий посткондиционированием умеренной гипобарической гипоксией и впервые установлен ряд конкретных биохимических механизмов, лежащих в основе нейропротекции.

Несомненной заслугой диссертанта является получение приоритетных экспериментальных данных, доказывающих перспективность использования ингибиторов NF1 в качестве возможной эффективной нейропротективной стратегии.

### **Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности**

Теоретическая значимость результатов диссертационной работы О.В. Ветрового связана с расширением современных представлений о молекулярных механизмах нарушения функций мозга, вызываемых тяжелой гипоксией и с расшифровкой последовательности биохимических процессов, лежащих в основе нейропротективных эффектов посткондиционирования.

Практическая значимость работы О.В. Ветрового связана с необходимостью разработки новых эффективных способов коррекции последствий ишемического инсульта – болезни, являющейся одной из основных причин смерти и нарушения качества жизни. Полученные диссертантом результаты могут послужить теоретической основой для разработки эффективных фармакологических препаратов, оказывающих направленное действие на ключевые звенья повреждающих механизмов.

Кроме того, полученные диссертантом результаты могут быть использованы при чтении лекций по нейрохимии в биологических и медицинских вузах.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация О.В. Ветрового построена по классическому образцу: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список литературы. Диссертация изложена на 118 страницах печатного текста, иллюстрирована 34 рисунками и 1 таблицей. Список литературы включает 154 источника, из них 22 – отечественных.

Во «Введении» обосновывается актуальность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также представлены положения, выносимые на защиту.

«Обзор литературы» достаточно полно отражает историю вопроса и современное состояние проблемы.

На основании критического рассмотрения большого массива данных литературы (154 публикации, подавляющее число которых вышли в свет в последние 10 лет) диссертант описал современные представления о механизмах повреждения мозга в результате воздействия гипоксии, обобщил данные об эффектах ишемического и гипоксического посткондиционирования, а также представил сведения о потенциальных механизмах нейропротекции.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит детальное описание экспериментальных моделей и использованных в работе современных биохимических, молекулярно-биологических и гистохимических методов, адекватных целям и задачам работы. Комплексный методический подход позволил диссертанту провести глубокое всестороннее исследование в соответствии с поставленными задачами.

В главе «Результаты и обсуждение» подробно изложены данные собственных экспериментальных исследований автора, свидетельствующие о вовлечении нарушения функционирования пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы в реализацию постгипоксической патологии, о нейропротективном действии гипоксического посткондиционирования и о роли HIF1 в постгипоксической супрессии синтеза скорость-лимитирующего фермента пентозофосфатного пути (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Описание итогов каждой серии экспериментов сопровождается обсуждением, проведенным с привлечением современных литературных данных и достаточно полно охватывающим все аспекты полученных результатов.

Завершается диссертация «Заключением», в котором подводится итог проделанной работы и намечаются практические перспективы использования полученных результатов.

Выводы работы соответствуют поставленным задачам и полностью обоснованы полученными результатами исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе О.В. Ветрового нет. В порядке дискуссии хотелось бы знать мнение диссертанта по следующим вопросам:

- 1) В работе при рассмотрении путей образования восстановленных форм НАДФ основное внимание обращено на начальные реакции пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Каков, по мнению диссертанта, вклад других НАДФ-зависимых реакций восстановления в поддержании пула НАДФН в клетках мозга?
- 2) Диссертантом убедительно продемонстрирована нейропротекторная роль ингибитора фактора HIF-1. Является ли этот эффект нейроспецифичным или может проявляться в других тканях, например, при коррекции последствий инфаркта миокарда?

### **Заключение**

Учитывая совокупность представленных в работе материалов, диссертация О.В. Ветрового представляет собой многостороннее фундаментальное исследование, результаты которого вносят значительный вклад в раскрытие ключевых молекулярно-клеточных механизмов, участвующих в регуляции функциональных процессов в мозге в ответ на гипоксию. Диссертация Ветрового Олега Васильевича «Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию» является законченной научно-квалифицированной работой, в ней сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее принципиальное значение для нейробиологии и биомедицины. Полученные автором результаты достоверны, заключение и выводы обоснованы. Автореферат и

опубликованные статьи полностью отражают основное содержание диссертации.

Диссертация Ветрового Олега Васильевича на тему «Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 г. № 842 (в действующей редакции от 02.08.2016 г.), предъявленным к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ветровой Олег Васильевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Отзыв на диссертацию составлен заведующим лабораторией экспериментальной кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, доктором медицинских наук, профессором Л.Н. Масловым 5 марта 2018 г

Заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, доктор медицинских наук, профессор Л.Н. Маслов

Отзыв обсужден на заседании лаборатории экспериментальной кардиологии протокол № 113 от 5 марта 2018 г

Присутствовали: доктор биологических наук, три доктора медицинских наук, три кандидата медицинских наук

Маслов Леонид Николаевич  
Доктор медицинских наук, профессор  
Заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии  
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Улица Киевская, дом 111А, 634012, город Томск

(3822) 26-21-74

maslov@cardio-tomsk.ru

*Подпись Маслова  
Л.Н. Маслова  
Заведующий лабораторией  
Томского НМИЦ  
Хонг. мед. науки*



*И.В. Кутришечка*