

Протокол заседания диссертационного совета Д.212.232.10.
по защите докторских и кандидатских диссертаций
на базе Санкт-Петербургского государственного университета
№ 34.06-10-1-15 от 26.04.2018

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 33 человек.
Присутствовали на заседании 25 из состава диссертационного совета.

Председательствующий зам. председателя диссертационного совета
д-р биол. наук Марков Александр Георгиевич
Ученый секретарь совета д-р биол. наук Алексеев Николай Петрович

Члены совета:

| | |
|-------------------|----------------------------------|
| д-р биол. наук | Аврова Наталья Федоровна |
| д-р биол. наук | Александров Александр Алексеевич |
| д-р биол. наук | Арутюнян Александр Варганович |
| д-р физ.-мат.наук | Войтылов Владислав Викторович |
| д-р биол. наук | Вольнова Анна Борисовна |
| д-р биол. наук | Ещенко Наталья Дмитриевна |
| д-р физ.-мат.наук | Касьяненко Нина Анатольевна |
| д-р мед. наук | Кокряков Владимир Николаевич |
| д-р биол. наук | Комиссарчик Ян Юдович |
| д-р хим. наук | Костиков Рафаэль Равилович |
| д-р биол. наук | Кривой Игорь Ильич |
| д-р биол. наук | Краснощекова Елена Ивановна |
| д-р биол. наук | Крутецкая Зоя Иринарховна |
| д-р биол. наук | Крылов Борис Владимирович |
| д-р биол. наук | Кулева Надежда Владимировна |
| д-р биол. наук | Любашина Ольга Анатольевна |
| д-р биол. наук | Ляксо Елена Евгеньевна |
| д-р биол. наук | Негуляев Юрий Алексеевич |
| д-р биол. наук | Ордян Наталья Эдуардовна |
| д-р биол. наук | Панина Людмила Константиновна |
| д-р биол. наук | Падкина Марина Владимировна |
| д-р биол. наук | Самбук Елена Викторовна |
| д-р физ.-мат.наук | Трусов Анатолий Анатольевич |
| д-р биол. наук | Черенкова Людмила Викторовна |

Повестка дня:

Защита диссертации, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, **Ветрового Олега Васильевича** «Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию»

Официальные оппоненты по диссертации:

- 1. Кирова Юлия Игоревна**, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории биоэнергетики и проблем гипоксии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ общей патологии и патофизиологии» Российской Академии Наук, г. Москва
- 2. Журавин Игорь Александрович**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией сравнительной физиологии и патологии ЦНС, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской Академии Наук, г. Санкт-Петербург

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской Академии Наук, г. Томск.

Слушали:

Защиту диссертации *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.

На основании защиты диссертации, представленной *Ветровым Олегом Васильевичем* на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия, состоявшейся 26 апреля 2018, диссертационный совет Д.212.232.10 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе Санкт-Петербургского государственного университета пришел к выводу о том, что диссертационное исследование *Ветрового Олега Васильевича «Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию»* представляет собой научно-квалификационную работу и является актуальным научным исследованием. Работа отвечает всем критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор, *Ветровой Олег Васильевич*, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 - биохимия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет Д.212.232.10 в количестве 25 человек (из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации), участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» - 24,

«против» - нет,

недействительных бюллетеней – 1.

Диссертационный совет принял решение присудить *Ветровому Олегу Васильевичу* ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 - биохимия, и принять заключение диссертационного совета в следующей редакции:

Председательствующий
Заместитель председателя
диссертационного совета Д.212.232.10
доктор биологических наук,
профессор



Марков А.Г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.232.10
доктор биологических наук, профессор



Алексеев Н.П.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.212.232.10

НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» (ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ) ПО ЗАЩИТЕ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 26.04.2018 № 34.06-10-1-15

о присуждении Ветровому Олегу Васильевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук

Диссертация **Ветрового Олега Васильевича** «Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 - биохимия принята к защите 22.02.2018, протокол № 34.06-10-1-5, на заседании Диссертационного совета Д212.232.10, созданном на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ (199034, Санкт-Петербург, Университетская наб, д.7/9). Совет утвержден приказом Минобрнауки России № 74-нк от 15.02.2013.

Соискатель **Ветровой Олег Васильевич**, 1992 года рождения, в 2013 году окончил бакалавриат биолого-почвенного факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ по специальности биология, диплом № БА 07090,

в 2015 году окончил магистратуру биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ по специальности биология, диплом № ОМА 02468.

Проходит обучение в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ с 01.09.2015 по настоящее время (предполагаемый срок окончания обучения – 31.08.2019). Справка № 04-А-23 о сдаче кандидатских экзаменов выдана 26.01.2018.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию» по специальности 03.01.04 – биохимия защитил в 2018 году в Диссертационном совете Д.212.232.10, созданном на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ.

Соискатель работает в должности научного сотрудника ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской Академии Наук, г. Санкт-Петербург.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ.

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Ещенко Наталья Дмитриевна

Официальные оппоненты:

1. Кирова Юлия Игоревна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории биоэнергетики и проблем гипоксии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ общей патологии и патофизиологии» Российской Академии Наук, г. Москва

2. Журавин Игорь Александрович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией сравнительной физиологии и патологии ЦНС, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской Академии Наук, г. Санкт-Петербург

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской Академии Наук, г. Томск, в своем положительном отзыве на диссертацию, подписанном Масловым Леонидом Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим лабораторией экспериментальной кардиологии ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр" Российской Академии Наук, и утвержденном Чойнзоновым Евгением Лхаматреновичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр", указала, что:

- 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.
- 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.
- 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 нейрехимии в биологических и медицинских вузах.
- 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 содержит 2 вопроса:

- 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?

На вопросы в отзыве диссертант дал следующие ответы:

- 1) Известно, что в цитозоле клеток мозга ферменты пентозофосфатного пути, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа и 6-фосфоглюконат дегидрогеназа, являются основными ферментами восстановления НАДФ. Но также поддержание пула НАДФН обеспечивается малик-энзимом и НАДФН-зависимой формой изоцитрат-дегидрогеназы. Вопрос о возможности регуляции этих ферментов в ответ на гипоксию требует дополнительных исследований.
- 2) HIF-1 функционирует во всех тканях организма, в связи с чем исследованный механизм потенциально может реализовываться и в других тканях.

Соискатель имеет 67 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 10 статей, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, 7 из которых рекомендованы ВАК Минобрнауки России, 57 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

О.В. Ветровой, Е.А. Рыбникова, Т.С. Глущенко, К.А. Баранова, М.О. Самойлов «Умеренная гипобарическая гипоксия в режиме посткондиционирования повышает экспрессию HIF-1 α и эритропоэтина в CA1 поле гиппокампа крыс, переживших тяжелую гипоксию», *Нейрохимия*, том 31, номер 2, 2014, стр. 134-139.

О.В. Ветровой, Е.А. Рыбникова, Т.С. Глущенко, М.О. Самойлов «Влияние гипоксического посткондиционирования на экспрессию противоапоптотического белка Bcl-2 и нейротрофина BDNF в CA1 поле гиппокампа крыс, переживших тяжелую гипоксию», *Морфология*, том 145, номер 2, 2014, стр. 16-20.

O. Vetrovoy, E. Tulkova, K. Sarieva, E. Kotryahova, M. Zenko, E. Rybnikova “Neuroprotective effect of hypobaric hypoxic postconditioning is accompanied by dna protection and lipid peroxidation changes in rat hippocampus”, *Neuroscience Letters*, vol. 639, 2017, pp. 49–52.

О.В. Ветровой, Е.А. Рыбникова, М.О. Самойлов. «Церебральные механизмы гипоксического/ишемического посткондиционирования», *Биохимия*, том 82, номер 3, стр. 542-551, 2017.

На автореферат диссертации поступило 7 отзывов. Все отзывы положительные.

Отзывы прислали:

1. Чернышева Марина Павловна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры общей физиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, содержит 1 вопрос:

- 1) Известно, что транскрипционный фактор HIF-1 активирует транскрипцию многих генов, в том числе ген белка p53, проапоптотического «стража генома». Не может ли при использованной парадигме постгипоксического кондиционирования HIF-1 через p53 способствовать уменьшению числа нейронов гиппокампа и неокортекса?

2. Лукьянова Людмила Дмитриевна, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки, чл.-корр. РАН, руководитель отдела патофизиологии, и.о. заведующего лабораторией биоэнергетики и проблем гипоксии ФГБНУ «НИИ общей патологии и

патофизиологии» РАН, г. Москва. Отзыв положительный, замечаний не содержит, содержит 3 рекомендации:

- 1) 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.
- 2) 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 одномоментно 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.
- 3) 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.

3. Макаревич Павел Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией генно-клеточной терапии Института регенеративной медицины, медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», г. Москва. Отзыв положительный, содержит 2 замечания:

- 1) Возможным ограничением 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.
- 2) 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.

4. Гуляева Наталья Валерьевна, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией функциональной биохимии нервной системы ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, г. Москва. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

5. Наливаева Наталья Николаевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сравнительной физиологии и патологии ЦНС ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, содержит 1 замечание:

- 1) К числу мелких недочетов автореферата можно отнести не очень удачное обозначение экспериментальных групп животных на рис. 2 и 4 (ТГ+3ПостК+1) и отсутствие детального пояснения к предложенной автором схеме действия HIF1 α и ПостК.

6. Зарубина Ирина Викторовна, доктор биологических наук, профессор, преподаватель кафедры фармакологии ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академии им. С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

7. Дерхо Марина Аркадьевна, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой естественнонаучных дисциплин ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ», г. Троицк. Отзыв положительный, содержит 2 вопроса:

- 1) Как Вы думаете, почему гиппокамп и неокортекс крыс при тяжелой гипоксии по-разному реагируют на посткондиционирование умеренной гипобарической гипоксии, как по концентрации Г-6-ФДГ, так и HIF1?
- 2) Хотелось бы, чтобы автор сформулировал практическую значимость своих исследований.

На вопрос в отзыве М.П. Чернышевой диссертант дал следующий ответ:

- 1) Известно, что позитивная регуляция белка p53 транскрипционным фактором HIF1 происходит в случае недостаточной активности модифицирующих его протеинкиназ, в частности протеинкиназы Akt. В тоже время в литературе имеются сведения о повышении активности Akt в результате воздействий умеренной гипоксией, что может объяснять отсутствия проапоптотического действия HIF1 при увеличении его количества в ответ на воздействие гипоксическим посткондиционированием.

На рекомендации в отзыве Л.Д. Лукьяновой диссертант дал следующие ответы:

- 1) Согласен, в дальнейших экспериментах целесообразно учитывать гетерогенность выборки животных по устойчивости к гипоксии.
- 2) В ближайших экспериментах, направленных на продолжение изучения вопроса о механизмах регуляции пентозофосфатного пути, запланировано изучение в том числе и ранних эффектов HIF1
- 3) Согласен. Более того, предполагается проверка гипотезы о достаточности единичного сеанса посткондиционирования для оказания терапевтического эффекта.

На замечания в отзыве П.И. Макаревича диссертант дал следующие ответы:

- 1) Действительно, в исследованиях по изучению ингибирования HIF1 при посткондиционировании, результаты которых не вошли в диссертацию, мы наблюдали токсичность топотекана при курсовом применении. Однако, используемая дозировка препарата в случае однократной инъекции не давала эффектов на фрагментацию ДНК ни у контрольных животных, ни у крыс, переживших тяжелую гипоксию. Тем не менее вопрос о потенциальной токсичности топотекана непосредственно в постинсультный период требует детального исследования.
- 2) Согласен. Полученные в настоящий момент результаты указывают на необходимость перехода к моделям трансгенных животных с целью более детальной расшифровки механизмов постгипоксической патологии мозга.

На замечание в отзыве Н.Н. Наливаевой диссертант дал следующий ответ:

- 1) Спасибо за замечание. В дальнейшем мне следует уделить особое внимание воспринимаемости используемых схем и аббревиатур.

На вопросы в отзыве М.А. Дерхо диссертант дал следующие ответы:

- 1) Вероятно, различная чувствительность этих структур мозга к гипоксии связана с различным соотношением нейронов разной эргичности, большим количеством астроцитарных клеток по отношению к нейронам в неокортексе, а также особенностями кровоснабжения этих структур.
- 2) Практическая значимость данного фундаментального исследования определяется обоснованием возможности использования ингибиторов HIF1 либо стимуляторов пентозофосфатного пути при терапии постинсультных состояний.

В отзывах на автореферат отмечается актуальность темы исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Отмечается, что результаты диссертации углубляют понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патологических и адаптивных реакций мозга на гипоксию и реоксигенацию, а также имеют высокую практическую ценность. Все отзывы содержат вывод о соответствии диссертационного исследования требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, в действующей редакции от 02.08.2016, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и том, что диссертант заслуживает присвоения степени кандидата биологических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован высокой квалификацией выбранных специалистов в области и научным авторитетом в исследовательском сообществе. Оппоненты являются работниками разных организаций, в которых осуществляется их трудовая деятельность. Ведущая организация является известным научным центром России, а ее сотрудники имеют публикации, связанные с проблематикой диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что в результате выполненных соискателем исследований:

- **Выявлена** обратная связь между активностью транскрипционного фактора HIF1 и транскрипцией скорости-лимитирующего фермента пентозофосфатного пути – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.
- **Показано**, что тяжелая гипоксия вызывает гиперэкспрессию регуляторной альфа субъединицы HIF1 в гиппокампе, индуцируя снижение количества и активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, а также количества НАДФН, что сопровождается окислительным стрессом и запуском процессов апоптотической клеточной гибели.
- **Доказано**, что воздействие на крыс, переживших тяжелую гипоксию, гипоксического посткондиционирования либо инъекция ингибитора HIF1 топотекана непосредственно перед тяжелой гипоксией предотвращают отсроченное уменьшение эффективности пентозофосфатного пути, что сопровождается предотвращением развития окислительного стресса и апоптотических процессов в гиппокампе.
- Согласно данным, полученным на крысах, **предложена** возможность использования ингибиторов HIF1 в ранний постинсультный период, а также введения НАДФН с целью лечения постинсультных состояний, а также продемонстрирован высокий терапевтический потенциал неинвазивного способа посткондиционирования сеансами умеренной гипобарической гипоксии.

Теоретическая значимость работы заключается в существенном расширении и детализации современных представлений о механизмах развития постгипоксических патологий мозга. Результаты работы также способствуют пониманию механизмов нейропротективного действия неинвазивного метода коррекции последствий гипоксии - гипоксического посткондиционирования.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован ряд экспериментальных моделей на крысах для создания условий патологической и адаптивной гипоксии, а также комплекс биохимических, молекулярно-биологических и гистохимических методов и подходов, включающий анализ транскрипции методом ПЦР в реальном времени, определение количества и локализации белков интереса иммуногистохимическим методом, анализ процессов клеточной гибели методами TUNEL и с помощью электрофоретического анализа фрагментации ДНК, энзиматические колориметрические методы определения количества

метаболитов и ферментативных активностей, спектрофотометрические и флуориметрические методы количественного анализа продуктов свободно-радикального окисления и маркеров окислительного стресса.

Практическая значимость работы состоит в обосновании возможности применения ингибиторов индуцируемого гипоксией фактора-1 в ранний постинсультный период с целью коррекции постинсультной патологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- **результаты экспериментов** получены с применением методов, адекватных задачам исследования, и подвергнуты корректной статистической обработке. Данные, представленные в диссертации, являются достоверными и воспроизводимыми;
- **установлено**, что теоретические обобщения и результаты, полученные в работе, согласуются с данными, полученными ранее при исследовании реакций мозга на гипоксию/ишемию в других лабораториях;
- **достоверность полученных данных** подтверждается обоснованным выбором экспериментальных методик, согласованностью теоретических предпосылок исследования и полученных результатов, достаточным количеством повторений экспериментов и корректностью проведенного статистического анализа.

Личный вклад соискателя состоит в личном участии в проведении всех этапов работ: в анализе литературы по проблеме исследования, разработке гипотезы, получении финансирования на проведение исследований (грант РФФИ № 16-34-00027), планировании экспериментов и их выполнении, статистической обработке полученных результатов, обсуждении результатов, подготовке публикаций по теме диссертации. Часть работы выполнена на базе ФГБУН «Институт физиологии им. И.П.Павлова» РАН. Ряд исследований проведен совместно с сотрудниками ФГБУН «Институт физиологии им. И.П.Павлова» РАН Рыбниковой Е.А., Тюльковой Е.И., Глущенко Т.С., Сариевой К.В., Аксеновой Е.В., Зенько М.Ю. Количественный анализ транскрипции методом ПЦР в реальном времени осуществлен совместно с сотрудницей ФГБУН «Институт Цитологии» РАН Ломерт Е.В. В работе также принимали участие сотрудники кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Ещенко Н.Д., Галкина О.В., Зорина И.И., Лянгузов А.Ю.

Все полученные совместно результаты исследования представлены на всероссийских и международных конференциях, опубликованы в периодических научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ или в настоящее время по ним готовятся совместные публикации.

В диссертации и автореферате диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

На заседании 26 апреля 2018г Диссертационный совет, заслушав и обсудив диссертацию *Ветрового Олега Васильевича «Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию»*, пришел к выводу о том, что представленная работа является оригинальным, законченным (в рамках поставленных задач) научно-квалификационным исследованием, полностью отвечающим требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, в действующей редакции от 28.08.2017).

Диссертационный совет принял решение присудить *Ветровому Олегу Васильевичу* ученую степень кандидата биологических наук по специальности *03.01.04 – биохимия*.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек (из них 7 докторов наук по специальности *03.01.04 – биохимия*), участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав Совета, проголосовал:

«за» - 24,

«против» - нет,

недействительных бюллетеней – 1.

Председательствующий
Заместитель председателя
диссертационного совета Д.212.232.10
доктор биологических наук,
профессор



Марков А.Г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.232.10
доктор биологических наук, профессор

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Алексеев Н.П.", is written below the stamp.

Алексеев Н.П.