

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тюльковой Екатерины Иосифовны «Механизмы формирования патологических состояний мозга в ответ на воздействие гипоксии в пренатальном онтогенезе» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Выяснение механизмов действия неблагоприятных факторов в раннем онтогенезе является одной из ведущих задач, стоящих перед медициной и биологией. Часто встречающимся осложнением при беременности и родах является гипоксия, вызывающая нарушения физического, эмоционального и когнитивного развития ребенка. Последствия пренатальной гипоксии могут прослеживаться в течение длительного времени после рождения, способствуя возникновению психических и нейродегенеративных заболеваний. Необходимо отметить, что, несмотря на значительный, накопленный к настоящему времени фактический материал, сегодня отсутствует ясное понимание механизмов, лежащих в основе нарушений, вызываемых пренатальной гипоксией. Практическая медицина нуждается в поиске и внедрении принципиально новых терапевтических подходов для коррекции этого типа патологий, разработка которых требует тщательного исследования механизмов их развития. Это определяет актуальность исследования Е.И. Тюльковой.

Диссертационная работа Тюльковой Е.И. посвящена разностороннему изучению эффектов и механизмов пренатальной гипоксии у крыс на разных уровнях организации мозга, включая ряд форм поведения, нейроэндокринную регуляцию и процессы на молекулярно-клеточном уровне. Эффекты гипоксии сопоставлены с общепринятой моделью пренатальных стрессовых воздействий - введение беременным самкам синтетического глюкокортикоида дексаметазона.

В работе применен комплексный подход сочетающий исследование и анализ механизмов локомоторной активности, эмоционального, исследовательского поведения и способности к обучению взрослых крыс, а также ряда биофизических, биохимических и иммуногистохимических методов исследования различных отделов мозга. Гипоксические воздействия и дексаметазон применяли на последней неделе беременности, которая у крыс является критическим периодом в развитии головного мозга. Применялась гипобарическая гипоксия с помощью барокамеры, которая позволяла создавать легко контролируемые физиологические воздействия. Используемые методы современны и адекватны для решения поставленной цели и задач.

В автореферате отражены основные результаты исследований, имеющие значительный теоретический и практический интерес. Е.И. Тюльковой обнаружено, что тяжелая гипобарическая гипоксия в начале, но не в конце, третьей недели пренатального онтогенеза оказывает выраженное долговременное влияние на двигательное, эмоциональное, исследовательское поведение и способность к обучению у взрослых крыс. Необходимо отметить, что дексаметазон также вызывал изменения поведения и способности к обучению, однако их направленность отличалась от эффектов, вызываемых гипоксией и характеризовалась рядом особенностей зависящих от сроков введения гормона - в первой или во второй половине последней недели пренатального периода развития. Изменения поведения и способности к обучению крыс, подвергавшихся воздействию гипоксии или дексаметазона коррелировали с устойчивыми модификациями экспрессии глюко- и минералокортикоидных рецепторов в гиппокампе и неокортексе этих животных, активацией фосфоинозитидной системы внутриклеточной сигнализации, модификацией активности кальциевой внутриклеточной регуляторной системы. Предположено, что дисбаланс содержания глюко- и минералокортикоидных рецепторов в гиппокампе и неокортексе, возникающий вследствие пренатальных повреждающих воздействий, может приводить к гибели нейронов и нарушениям поведенческих реакций. Кроме того, тяжелая гипобарическая гипоксия, предъявляемая в начале третьей недели пренатального онтогенеза, приводила к изменению соотношения про- и антиоксидантных систем в мозге крыс на разных стадиях постнатального онтогенеза, а так же к развитию патологических состояний центральной нервной системы.

На основании анализа результатов исследований Е.И. Тюлькова обосновывает положение о том, что тяжелая гипобарическая гипоксия или действие глюкокортикоидного гормона дексаметазона в пренатальном периоде развития приводят к устойчивым нарушениям соматического и сенсомоторного развития, различных форм поведения и способности к обучению у крыс, характер которых зависит от сроков указанных воздействий. Автор подчеркивает, что отклонения в поведении взрослых животных, подвергавшихся действию гипоксии в пренатальном периоде, обусловлены нарушениями процессов, протекающих на молекулярно-клеточном уровне в областях мозга крыс, чувствительных к действию гипоксии (гиппокампе и неокортексе). Впервые обнаружено как сходство, так и различия эффектов гипобарической гипоксии и действия дексаметазона.

Достоверность и обоснованность результатов исследований не вызывают сомнений.

Практическая ценность работы определяется перспективами использования полученных научных результатов для разработки новых подходов к диагностике пренатальных патологий, понимания механизмов формирования когнитивных расстройств, а также создания эффективных фармакологических препаратов, оказывающих направленное действие на механизмы сигнальной трансдукции и нейроэндокринной регуляции, вовлекаемых в неврологические и психические расстройства. Результаты проведенных исследований могут быть использованы при чтении курсов лекций по физиологии, патофизиологии, молекулярной биологии.

В целом, судя по автореферату, можно заключить, что диссертационная работа Е.И. Тюльковой посвящена исследованию актуальной проблемы, выполнена на высоком методическом уровне и содержит новые оригинальные экспериментальные данные. Полученные результаты имеют большое теоретическое и практическое значение. Выводы диссертационной работы обоснованы. Основные результаты достаточно полно представлены в научных статьях и доложены на международных и Всероссийских конференциях.

Таким образом, диссертационное исследование Екатерины Иосифовны Тюльковой на тему «Механизмы формирования патологических состояний мозга в ответ на воздействие гипоксии в пренатальном онтогенезе», научный консультант д.м.н, профессора М.О. Самойлов, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной, крупной научной проблемы, связанной с выяснением механизмов повреждения мозга, вызванных воздействием тяжелой гипоксии в пренатальный период развития.

По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым диссертационным работам на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор Тюлькова Екатерина Иосифовна заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

2 октября 2015 г.

Никитин Владимир Павлович

Доктор медицинских наук

Главный научный сотрудник лаборатории функциональной нейрхимии

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина»

125315 г. Москва, ул. Балтийская, д. 8, а/я 72.

8-(495) 601-22-45

E-mail: nikitin.vp@mail.ru

Подпись руки В.П. Никитина заверяю
Начальник отдела кадров



О.Б. Ерашов