

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «НИИ нормальной
физиологии имени П.К.Анохина»,

Член-корреспондент РАН, профессор,

С.К. Судаков

2015 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
Чуриловой Анны Викторовны «Исследование влияния различных режимов
гипобарической гипоксии на экспрессию транскрипционных факторов и про-
адаптивных белков в мозге крыс», представленной к защите на соискание ученой
степени кандидата биологических наук в специализированный Диссертационный
Совет Д 002.020.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении
науки Институте физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук по
специальности 03.03.01 – физиология.

Актуальность исследования

Исследования механизмов повышения адаптивных возможностей мозга
относят к числу наиболее актуальных в современной фундаментальной и
прикладной нейробиологии. В аспекте указанной проблемы особый и постоянно
возрастающий интерес вызывает явление гипоксического/ишемического
прекондиционирования мозга и перспективность его использования как
эффективного способа формирования толерантности нервных клеток к
повреждающим факторам, в том числе гипоксии и ишемии.

Одним из наиболее перспективных для использования в клинической
практике способов повышения адаптивных возможностей нервной системы
является прекондиционирование с помощью умеренной гипобарической

гипоксии, в виду физиологичности, неинвазивности и легкого дозирования прекондиционирующего воздействия. Однако молекулярно-клеточные нейропротективные механизмы, индуцируемые умеренным гипобарическим гипоксическим прекондиционированием, в настоящее время недостаточно изучены. В связи с изложенным, теоретическая и прикладная значимость диссертационного исследования А.В. Чуриловой не вызывает сомнения. Работа направлена на изучение влияния различных режимов гипобарической гипоксии на экспрессию активационных и лиганд-зависимых транскрипционных факторов, вовлекаемых в процессы гибели/выживания нейронов, а также продуктов их генов мишней – про-адаптивных белков - в неокортике и гиппокампе крыс.

Научная новизна исследования

На основании экспериментальных исследований автором впервые выявлены особенности повреждающего действия тяжелой гипобарической гипоксии, проявляющиеся в выраженных структурных изменениях нейронов неокортике и гиппокампа, а также изменения содержания ряда ключевых молекулярных факторов, регулирующих процессы выживания и гибели нервных клеток.

Впервые проведен сравнительный анализ двух разных режимов прекондиционирования: однократного и трехкратного. Получены новые данные, позволяющие оценить эффективность изученных режимов прекондиционирования: трехкратное прекондиционирующее воздействие предотвращает структурные повреждения нейронов, тогда как однократное воздействие не оказывает протективного действия. При этом изменяется характер экспрессии транскрипционных факторов и про-адаптивных белков в мозге.

Документированы приоритетные данные, свидетельствующие, что выраженная и кооперативная активация исследованных транскрипционных факторов и про-адаптивных белков, инициированная предъявлением трех сеансов (но не однократного) умеренной гипобарической гипоксии, используемой в качестве прекондиционирования, играет ключевую роль при формировании механизмов толерантности гиппокампальных и корковых

нейронов к повреждающим воздействиям.

Достоверность и обоснованность результатов исследования.

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования и сформулированных автором выводов определяется должным объемом экспериментальной работы, выполненной на большом количестве животных, использовании современных и адекватных поставленной цели и задачам методов и модели гипобарической гипоксии. Физиологические, морфологические и иммуноцитохимические исследования выполнены на современном экспериментальном оборудовании. Обоснованность концептуальных положений и выводов диссертации подтверждается полученными результатами, применением соответствующих корректных методов анализа и статистической обработки данных.

Практическая и теоретическая значимость работы.

Результаты диссертационной работы А. В. Чуриловой дополняют современные представления о базовых механизмах повышения адаптационных возможностей мозга. Представленный в диссертации теоретический и экспериментальный материал вносит вклад в понимание принципов и молекулярно-клеточных механизмов адаптации и повышения резистентности центральных нейронов к повреждающему действию гипоксии/ишемии. Полученные результаты позволяют более полно оценивать роль ряда ключевых транскрипционных факторов про-адаптивных белков мозга в формировании нейропротективных эффектов гиппоксического прекондиционирования, что представляет значимый фундаментальный интерес для нейробиологии.

Практическая значимость диссертации определяется перспективами клинического применения прекондиционирования с использованием умеренной гипобарической гипоксии на основе выявленных автором эффективных режимов прекондиционирования, для профилактики и лечения церебрально-васкулярных заболеваний и нарушений функций мозга, вызываемых гипоксическим состоянием. Данный способ прекондиционирования характеризуется физиологичностью, неинвазивностью и возможностью эффективного контроля

прекондиционирующего воздействия. Результаты работы могут быть рекомендованы для использования и дальнейшего исследования в ФГУН "Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии", ФГУН "Центр неврологии", НИИ инсульта Минздрава, а так же для преподавания курса физиологии и неврологии в медицинских и биологических ВУЗах.

Объём и структура работы

Диссертация построена по классической схеме и состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 58 рисунками и 2 таблицами. Список цитируемой литературы включает 427 источников, из них 35 отечественных и 392 иностранных публикаций.

Общая характеристика работы

Диссертационное исследование А.В.Чуриловой в целом характеризует чёткое идейное построение, адекватное экспериментальное решение поставленных задач, тщательность обработки и изложения полученных данных и корректность их обсуждения.

Представленный достаточно подробный обзор литературы логично обосновывает цель и задачи исследования. В разделе «Материалы и методы» приведена подробная схема эксперимента. Детально описаны модель гипобарической гипоксии, режимы прекондиционирования, использованные морфологические и иммунноцитохимические методы, а также способы анализа и обработки полученных данных. Раздел «Результаты и их обсуждение» чётко структурирован по смысловым блокам, в каждом из которых представлены конкретные экспериментальные материалы и проведены их анализ и интерпретация.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы, которые делает автор, резюмируют полученные данные, чётко отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из представленных результатов.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 9 статьях в

рецензируемых российских и зарубежных научных журналах и 9 тезисах; представлены и обсуждены на Всероссийских и международных конференциях. Содержание диссертационной работы достаточно полно отражено в автореферате.

Замечания

Принципиальных замечаний диссертация А.В.Чуриловой не вызывает. Вместе с тем, учитывая высокий уровень работы, было бы оправдано провести выявление апоптотических нейронов с помощью специфических антител к молекулярным маркерам апоптоза. Представляется целесообразным более подробно обосновать выбор структур головного мозга, исследованных автором, а также рассмотреть роль процессов неонейрогенеза в формировании толерантности мозга к гипоксии. При наличии определённой избыточности ссылок на литературные источники следовало более широко представить результаты, полученные отечественными учёными.

Заключение

Диссертация Чуриловой Анны Викторовны «Исследование влияния различных режимов гипобарической гипоксии на экспрессию транскрипционных факторов и про-адаптивных белков в мозге крысы» под руководством доктора медицинских наук, профессора Самойлова Михаила Олеговича является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи – выяснение молекулярно-клеточных механизмов действия прекондиционированной гипобарической гипоксии на выживаемость и гибель центральных нейронов.

По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата биологических наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв подготовлен доктором медицинских наук, профессором
 Шерстнёвым Владимиром Вячеславовичем, обсужден и утвержден на заседании
 Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного
 учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии
 имени П.К.Анохина» 26 января 2015 года, протокол № 1

Шерстнёв Владимир Вячеславович

125315 г. Москва, ул. Балтийская, дом 8, а/я 72
 (495)601-22-45

sherstnev@inbox.ru

Руководитель отдела системной
 нейробиологии и функциональной нейрохимии
 ФГБУ «НИИНФ им. П.К.Анохина»

Шерстнёв



отдел кадров *П.В. Ершев*