

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации ЧУРИЛОВОЙ Анны Викторовны «Исследование влияния различных режимов гипобарической гипоксии на экспрессию транскрипционных факторов и про-адаптивных белков в мозге крыс», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Диссертационное исследование А.В.Чуриловой посвящено изучению влияния двух режимов умеренной гипобарической гипоксии (однократное и трехкратное воздействие) и тяжелой гипобарической гипоксии на экспрессию транскрипционных факторов и про-адаптивных белков в мозге крыс. В связи с тем, что гипоксия является одним из основных факторов, приводящих к гибели нейронов мозга при различных формах его ишемического поражения, большие усилия ученых направлены на изыскание способов предотвращения или снижения влияния патогенного гипоксического фактора на метаболизм нервных клеток и функциональное состояние мозга. Наряду с разработкой новых фармакологических препаратов для повышения устойчивости мозга к неблагоприятным воздействиям применяется и прекондicionирование, основанное на применении более мягких физиологических воздействий (по сравнению с повреждающим) для активации защитных механизмов в клетках мозга. В связи с инвазивностью ишемического прекондicionирования применение умеренного гипоксического воздействия, особенно умеренной гипобарической гипоксии, по-видимому, является одним из наиболее перспективных приемов прекондicionирования. Для понимания механизма активации адаптивных процессов в нейронах мозга большое значение имеет информация о модуляции экспрессии факторов транскрипции и про-адаптивных белков мозга под влиянием тяжелой гипоксии, вызывающей повреждение и гибель нейронов мозга, так и разных режимов умеренной гипоксии, повышающей устойчивость нейронов к повреждающему воздействию. Проведение такого рода исследования является целью диссертационной работы, что определяет ее несомненную актуальность.

Работа А.В.Чуриловой содержит большой и интересный экспериментальный материал. Так, в работе показано, что тяжелая гипобарическая гипоксия (180 мм.рт.ст., 3 ч) приводит у крыс к выраженным повреждениям нейронов неокортекса и гиппокампа к 3-7 суткам после ее воздействия, тогда как трехкратное прекондicionирование в большой мере предотвращает поражение нейронов. Но однократное воздействие умеренной гипобарической гипоксии не было эффективным. При этом тяжелая гипоксия, как правило, подавляет (в некоторых случаях не изменяет) экспрессию таких транскрипционных факторов, как pCREB и NF- $\kappa$ B в клетках неокортекса и гиппокампа в ранний период (3 и 24 ч) после ее воздействия. В то же время у трехкратно прекондicionированных животных на этих сроках наблюдается выраженное усиление экспрессии pCREB и NF- $\kappa$ B. Выявлено подавление экспрессии минералокортикоидных рецепторов в неокортексе и поле CA1 гиппокампа через 3 и 24 ч после индукции тяжелой гипоксии, при этом трехкратное прекондicionирование нормализовало экспрессию этих рецепторов и их соотношение с глюкокортикоидами, также измененное под влиянием тяжелой гипоксии. О механизмах повышения жизнеспособности нейронов мозга в результате прекондicionирования животных свидетельствуют и данные об изменении экспрессии таких про-адаптивных белков, как нейротрофный фактор мозга BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и антиапоптотический белок митохондрий Bcl-2. Их экспрессия не менялась или снижалась при действии на крыс тяжелой гипоксии. Но, если животных подвергали трехкратному воздействию умеренной гипобарической гипоксии, то это приводило к многократное увеличение экспрессии этих белков в неокортексе и гиппокампе крыс на ранних сроках после тяжелой гипоксии. Работа А.В.Чуриловой выполнена на высоком методическом уровне, в ней использованы современные иммуноцитохимические и гистологические метод и современные методы статистической обработки данных. Высокий идейный и

методический уровень диссертационного исследования обеспечил его научно-практическую значимость.

В работе впервые показано, что трехкратное прекондиционирование (в отличие от однократного) способно эффективно предотвращать гибель нервных клеток мозга и вызывать коррекцию нарушений в экспрессии активационных (pCREB NF-κappaB) факторов транскрипции, вызванных воздействием тяжелой гипобарической гипоксии. Получены новые данные и в отношении влияния прекондиционирования и тяжелой гипоксии на экспрессию лиганд-зависимых факторов транскрипции – минералокортикоидных рецепторов и глюкокортикоидных рецепторов. Впервые найдено, что трехкратное воздействие умеренной гипоксии вызывает значительное увеличение экспрессии таких про-адаптивных белков как нейротрофический фактор мозга и BDNF и антиапоптотический белок Bcl-2 на ранних сроках после воздействия тяжелой гипоксии, что, очевидно, способствует повышению жизнеспособности нейронов и уменьшению смертности животных после воздействия тяжелой гипоксии.

О высоком уровне проведенного исследования свидетельствует и список публикаций автора, включающий 9 статей по теме диссертации, опубликованных в рецензируемых журналах, причем 3 из этих статей опубликованы в международных журналах с высоким импакт-фактором. Материалы диссертационного исследования были успешно апробированы на многих конференциях и симпозиумах.

Диссертация Анны Викторовны ЧУРИЛОВОЙ «Исследование влияния различных режимов гипобарической гипоксии на экспрессию транскрипционных факторов и про-адаптивных белков в мозге крыс», судя по автореферату, является законченной научной квалификационной работой, выполненной на высоком идейном и методическом уровне. По актуальности избранной темы, объему материала, новизне, теоретической и практической значимости работа А.В.Чуриловой полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. и заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Главный научный сотрудник лаборатории молекулярной  
эндокринологии и нейрохимии Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии  
и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук  
доктор биологических наук профессор

*Н.Ф. Аврова* Н.Ф. Аврова

Почтовый адрес: Российская Федерация, 194223, Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44.

Контактные телефоны Н.Ф.Авровой:

(812) 5523024 (раб.), (812) 5528035 (дом.).

E-mail: [avrova@iephb.ru](mailto:avrova@iephb.ru)



Подпись руки *Н.Ф. Аврова*  
удостоверяю  
зав. канцелярией  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Института эволюционной  
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова  
Российской академии наук

*03.02.2015*