

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

Диссертационной работы Ланшакова Д. А.

“Эффекты гипоксии и глюкокортикоидов на программируемую гибель клеток неонатального мозга“, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Изучение генетических аспектов нейроэндокринной регуляции и стрессорной реактивности, в целом, и их влияния на процессы неогенеза, в частности, является уникальным направлением, основы которого были заложены Евгением Владимировичем. Науменко и его школой, и в настоящее время успешно развиваются школой Николая Николаевича Дыгайло. Известно, что в период нейрогенеза развивающийся организм подвергается различным воздействиям, в том числе и гипоксии, связанной с процессом родов при их преждевременном наступлении. В настоящее время препараты глюкокортикоидов широко используют в перинатальной медицине с целью интенсификации образования сурфактанта легкими новорожденного. Несмотря на неоспоримую эффективность при применении по жизненным показателям, глюкокортикоидная терапия может иметь негативные последствия для дальнейшего развития новорожденных и их психическое состояние.

Литературные данные о влиянии кортикостероидов на процессы апоптоза довольно противоречивы, что диктует актуальность более полного изучения механизмов, по которым глюкокортикоиды влияют на апоптоз в развивающемся мозге. Поскольку наряду с повышенным уровнем глюкокортикоидов на мозг новорожденного действует также и гипоксия, необходимо выяснить, как совместное действие этих двух факторов модулирует процесс ПКГ в неонатальном мозге. Первичное повреждающее действие гипоксии связано с истощением энергетических запасов клетки, в результате чего активируются транскрипционные факторы семейства вызывающего гипоксию (HIF), изменяющих экспрессию генов, регулирующих ангиогенез, активность нейротрофических факторов, провоспалительных цитокинов, возбуждающих аминокислот и др. В связи с изложенным целью работы явилась оценка влияния глюкокортикоидов и гипоксии на программируемую клеточную гибель (ПКГ) путем апоптоза в неонатальном мозге. В результате проведенного исследования впервые установлена наибольшая степень колокализации глюкокортикоидных рецепторов (GR) с кальретицином нейронов и наименьшая с GFAP астроглии неонатального мозга. Показано, что дексаметазон активирует клетки CA1 гиппокампа, о чем свидетельствует повышение уровня мРНК и белка c-fos. Показано, что дексаметазон вызывает гибель клеток дорзального субикулума. При этом предварительное введение антагониста NMDA рецепторов мемантина снижает гибель клеток субикулума, индуцированную дексаметазоном, что указывает на участие механизма эксайтотоксичности в процессе гибели этих клеток. Впервые обнаружено, что предварительное введение глюкокортикоидов ослабляет повышение уровня активной формы каспазы-3 в неонатальном кортексе, вызываемое гипоксией. Диссертант приходит к заключению, что применение дексаметазона перед наступлением реальной гипоксии, несмотря на известные побочные эффекты, может рассматриваться как в определенной мере нейропротективное. Результаты исследования вносят вклад в понимание механизмов действия глюкокортикоидов на процесс ПКГ в неонатальном мозге и механизмы, по которым оно может быть осуществлено. Показано, что предварительное введение

дексаметазона до эпизода гипоксии достоверно ослабляет повышение уровня активной каспазы-3 в новой коре, индуцируемое собственно гипоксией. Полученные в работе данные развивают представления о модуляции процесса ПКГ в неонатальном мозге не только глюкокортикоидными гормонами, но и действием комплексного фактора - гормона и гипоксии.

Судя по автореферату, диссертационная работа Ланшакова Д. А. по актуальности темы, объему выполненных исследований, их новизне, теоретической и научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 действующего «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 физиология.

Островская Рита Ушеровна

Почтовый адрес: 125315, Москва, Балтийская ул., 8

Телефон: 8 495 601 24 14

Эл. почта: rita.ostrovskaya@gmail.com

ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В.Закусова»

Главный научный сотрудник лаборатории психофармакологии,

Профессор, заслуженный деятель науки РФ

Подпись профессора Р.У. Островской заверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В.Закусова»

к.б.н.

10 декабря 2014



Крайнева В.А.