

ОТЗЫВ

**официального оппонента Новикова Евгения Анатольевича, д.б.н., в.н.с.
Института систематики и экологии животных СО РАН на диссертацию Музыка
Владимира Владимировича «ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И ГИПОКСИИ
НА КЛЮЧЕВЫЕ БЕЛКИ АПОПТОЗА И ИХ РЕГУЛЯТОРЫ В МОЗГЕ
НЕОНАТАЛЬНЫХ КРЫС» представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология**

Диссертация Владимира Владимировича Музыка «Влияние глюкокортикоидов и гипоксии на ключевые белки апоптоза и их регуляторы в мозге неонатальных крыс» посвящена мало разработанной на сегодняшний день проблеме изучения механизмов, регулирующих экспрессию про- и антиапоптотических белков в различных отделах мозга в ранний постнатальный период. Актуальность исследования обусловлена тем, что период онтогенеза, который находится в фокусе данной работы, является критическим для формирования нервной системы, и именно в этот период воздействие внешних факторов на организм приводит к наиболее существенным сдвигам, влияние которых может ощущаться на протяжении всей последующей жизни. Поскольку в качестве модельных факторов, выбранных автором для анализа, фигурируют воздействия с последствиями которых часто сталкиваются в своей практике неонатологи (введение экзогенных глюкокортикоидов и гипоксия), несомненна и большая практическая значимость данной работы.

Диссертационную работу отличает четкость в формулировке цели и задач. Основные положения работы обоснованы тщательным и продуманным анализом литературных данных о молекулярных механизмах регуляции апоптоза и влиянии на этот процесс внешних факторов. Список цитированной литературы, включающий 230 источников, свидетельствует о хорошем знакомстве автора с современным состоянием изучаемого вопроса. Итогом анализа литературы становится вывод об отсутствии однозначных данных о специфике влияния гормонов стресса и гипоксии на экспрессию про- и антиапоптотических белков и механизмах этого влияния в разных отделах мозга. Особо интересным здесь является вопрос о зависимости эффекта от последовательности приложения воздействий и временных интервалах между ними, который часто игнорируют физиологи. Это и определило постановку задач исследования.

В работе использованы современные молекулярно-генетические методы, позволяющие найти однозначные решения поставленных вопросов. Надежность и достоверность результатов обусловлена включением в рассмотрение четырех основных отделов головного мозга, различающихся по функциям и скорости

онтогенетического развития, и использованием двух временных точек, соответствующих критическим периодам онтогенеза. Следует также отметить четкую логику автора в постановке задач и планировании работы на каждом из ее этапов. Также четко продумана и последовательность изложения полученных результатов. Полученные в работе результаты отличаются несомненной научной новизной. К примеру, автором впервые установлен антиапоптозный эффект гидрокортизона на экспрессию ключевых белков апоптозного каскада и форм мозгового нейротрофического фактора в гиппокампе неонатальных животных. Также впервые показано, что постгипоксическое применение дексаметазона обладает проапоптозным эффектом в стволовой части развивающегося мозга.

Выводы работы надежно обоснованы и однозначно следуют из полученных результатов. Наиболее интересным итогом работы представляется вывод о том, что в неонатальный период только постгипоксическое введение дексаметазона усиливает проапоптозные процессы в развивающемся головном мозге. Эти данные без сомнения могут быть использованы при разработке практических рекомендаций по гормональной терапии новорожденных.

Работа выполнена в русле научной школы, занимающей ведущие мировые позиции в изучении онтогенеза нейроэндокринных функций, и является значимым шагом в развитии данного направления исследований. Это определяет ее высокий уровень и отсутствие серьезных недостатков. В качестве замечаний можно указать следующие:

1. Во введении следовало бы кратко объяснить, зачем при изучении влияния глюкокортикоидов использовали как кортизол, так и дексаметазон. Это становится понятным только в процессе чтения гл.3. Из работы остается не ясным, как соотносятся вводимые дозы гормонов с эндогенным фоном кортизола, т.е. насколько экспериментальная манипуляция концентрациями глюкокортикоидов ощутима для организма. Возникает также вопрос о правомерности применения определения «естественный гормон» к гидрокортизону, который в действительности является фармакологическим препаратом.
2. Есть замечания и к используемым подходам к статистической обработке материала. Так, при анализе эффектов комплекса воздействий на изучаемые показатели целесообразно было бы включить в анализ отдел мозга в качестве самостоятельного фактора. Следовало бы также проанализировать совместные эффекты гипоксии и дексаметазона (стр. 77-78) в точном соответствии с дизайном эксперимента, описанным на стр. 52-53. Это, в частности, позволило бы снять вопрос о зависимости эффектов воздействий от времени между ними и последующим забоем.

На всех без исключения рисунках следовало бы сравнивать данные опытных групп между собой, а не только с контролем. Для этой цели удобнее обозначать средние, достоверно различающиеся между собой, разными буквами, а не символами «*». Выбранный автором LSD-критерий сравнения средних не обладает достаточной надежностью и в настоящее время почти не используется в биологических исследованиях.

3. В заключительной части работы следовало бы более детально обсудить, как связаны выявленные автором региональные различия в экспрессии про- и антиапоптозных генов с функциями, онтогенезом и эволюционной историей формирования роstralных и каудальных отделов головного мозга.

Изложенные замечания носят в основном рекомендательный характер и ни в коей мере не портят общего впечатления от работы.

Диссертация, изложена на 131 страницах. Текст легко читается, написан хорошим языком, хотя и не свободен от отдельных «сленговых» выражений, опечаток и стилистических погрешностей. Иллюстративный материал - 23 рисунка и 7 таблиц - достаточно полно отражает содержание работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах. Автореферат находится в полном соответствии с текстом диссертации и верно отражает ее основные положения.

В соответствии с пунктом 9 о «Порядке присуждения ученых степеней» диссертация Владимира Владимировича Музыка «Влияние глюкокортикоидов и гипоксии на ключевые белки апоптоза и их регуляторы в мозге неонатальных крыс», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для биологии. Автор диссертации, В.В. Музыка, без сомнения заслуживает присуждения искомой степени.

15 мая 2014 г.

Официальный оппонент
Ведущий научный сотрудник лаборатории
структуры и динамики популяций
животных Института систематики и
экологии животных СО РАН,
630091 г. Новосибирск ул. Фрунзе 11
тел. 83832170915
e-mail: eug_nov@ngs.ru,
доктор биологических наук




Подпись: *Е.А. Новиков*
Заведующий: *Михантьева Н.К.*

Евгений Анатольевич Новиков