

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сухаревой Екатерины Викторовны  
«Особенности регуляции глюкокортикоидами ключевого фермента синтеза  
катехоламинов - тирозингидроксилазы мозга крыс в раннем онтогенезе»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 03.03.01 – физиология

Изучение механизма отдаленных последствий ранних воздействий на формирование и функционирование нейрохимических систем головного мозга является одной из **актуальных задач** современной нейронауки. Важным фактором, «программирующим» процесс их формирования являются глюкокортикоиды, уровень которых повышается в результате стрессорных воздействия или при применении соответствующих медикаментов. В работе Е.В. Сухаревой изучается неканонический механизм действия гормонов стресса, который реализуется через взаимодействие глюкокортикоидных рецепторов с транскрипционным фактором AP-1. Данный комплекс образован белками Jun и Fos, соотношение которых между собой определяет направление изменения экспрессии генов под действием глюкокортикоидов. Потенциальной мишенью программирующего действия гормонов стресса является ген ключевого фермента синтеза норадреналина – тирозингидроксилазы (ТГ), в промоторе которого имеется сайт связывания AP-1. Экспрессия этого гена, не имеющего классического гормон-отвечающего элемента в промоторе, регулируется глюкокортикоидами.

Поскольку проявление индуцирующего действия гормонов на экспрессию гена ТГ зависит от возраста, **целью работы** явилось выявление роли белков транскрипционного комплекса AP-1 в регуляции глюкокортикоидами экспрессии ТГ головного мозга крыс в разные периоды раннего онтогенеза.

**Новизна** работы: впервые установлено, что в основе зависимой от возраста регуляции глюкокортикоидами экспрессии тирозингидроксилазы лежит активация неканонического механизма действия гормона. Эта активация обеспечивается преобладанием количества транскриптов и белков Jun над Fos, а также большей степенью взаимодействия белков JunB с AP-1 элементом промотора гена ТГ в перинатальном онтогенезе. В работе впервые выявлена глюкокортикоидная индукция ТГ в мозге 3-дневных животных и продемонстрировано сохранение индукции гена фермента на протяжении 24 часов после введения дексаметазона. Гормональная индукция гена ТГ на 3ий день жизни вызывает долговременное изменение экспрессии гена фермента – уровни мРНК ТГ, она остаётся повышенной в ювенильном и взрослом возрасте. Таким образом, последствия гормонального воздействия в «глюкокортикоид-чувствительный» период

перинатального онтогенеза оставляют длительный след на экспрессию ТГ и, тем самым, на нейрохимические характеристики головного мозга в последующие периоды жизни.

В целом, диссертантом получены убедительные подтверждения участия белков транскрипционного комплекса AP-1 в гормональной индукции гена ТГ, что является доказательством функционирования неканонического механизма глюкокортикоидной регуляции нейрогенеза. Полученные данные расширяют представление об участии глюкокортикоидов в процессах «онтогенетического программирования» медиаторных систем мозга. Использованные методы соответствуют мировому уровню и адекватны поставленным автором задачам. Результаты описаны логично и подробно, хорошо проиллюстрированы. Выводы по диссертации сформулированы корректно и соответствуют поставленным задачам исследования.

Результаты работы опубликованы в четырех статьях в рецензируемых отечественных и международных журналах, а также широко представлены и обсуждены на конференциях различного уровня.

На основании анализа автореферата можно заключить, что диссертационная работа Е.В. Сухаревой «Особенности регуляции глюкокортикоидами ключевого фермента синтеза катехоламинов - тирозингидроксилазы мозга крыс в раннем онтогенезе», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, который полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Главный научный сотрудник лаборатории психофармакологии  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
Профессор, доктор медицинских наук

Р.У. Островская

Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8  
Тел. +7 (495) 601 24 14; факс +7 (499) 151-12-61  
e-mail: [rita.ostrovskaya@gmail.com](mailto:rita.ostrovskaya@gmail.com)

Подпись профессора Р.У. Островской заверяю.  
Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
Кандидат биологических наук



В.А. Крайнева