

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации Юлии Павловны Милютиной  
на тему: «Молекулярные механизмы воздействия экспериментальной  
гипергомоцистеинемии на систему «мать-плацента-плод» и развитие мозга потомства»,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по  
специальности 1.5.4. Биохимия

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) рассматривается как независимый фактор риска многочисленных патологических состояний: клинические и эпидемиологические данные подтверждают прямую корреляцию между уровнем гомоцистеина (ГЦ) в организме и развитием различных типов нарушений центральной нервной системы, болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических и других заболеваний. Нейротоксическое действие ГЦ, приводящее к неврологическим нарушениям, достаточно подробно исследовано на взрослых крысах, преимущественно самцах. В свою очередь, в экспериментах на самках показано, что у потомства животных, подвергшихся воздействию ГГЦ, имеются признаки неврологического дефицита. При этом механизмы, посредством которых ГГЦ матери вызывает нарушение развития мозга плода, остаются недостаточно изученными и зачастую рассматриваются только как результат дефицита фолиевой кислоты, обеспечивающей контроль за уровнем ГЦ. Актуальность диссертационного исследования обусловлена необходимостью оценить вклад факторов, связанных с развитием ГГЦ, как у взрослых особей, так и у развивающегося плода и ожидаемого потомства, независимых от фолиевой кислоты, бесконтрольный прием которой в период беременности зачастую не приводит к ожидаемой нормализации уровня ГЦ.

Автореферат, представленный Ю.И. Милютиной к защите диссертации, написан хорошим языком и проиллюстрирован 37 рисунками и одной таблицей. Продемонстрировано хорошо выстроенное исследование, основанное на систематическом, поэтапном решении задач: от изучения характеристик развития ГГЦ на модели у небеременных и беременных самок крыс, до оценки молекулярно-клеточных механизмов действия ГГЦ на потомство и её отдаленных последствий. Необходимо отметить тщательную разработку сложных биологических моделей на основе введения метионина, обеспечившую успешное привлечение большого количества физиологических, цитологических, биохимических, иммунохимических методов для исследования экспериментального материала

Значительное внимание в исследовании уделено особенностям влияния материнской ГГЦ на плаценту. Несмотря на то, что плацента является сложным для исследования органом, рассмотрены основные предполагаемые молекулярно-клеточные механизмы воздействия ГГЦ, включая окислительные стресс, воспаление, апоптоз в двух функционально различных ее областях - материнской и плодной. Абсолютно новыми можно считать полученные данные о воздействии ГГЦ на содержание различных форм нейротрофинов. Данные результаты, по-видимому, заставили автора более подробно изучить вопрос, связанный с возможностью влияния ГГЦ на процессы ангиогенеза в плаценте - как на биохимическом уровне, так и с использованием гистологических методов, что необходимо для обоснования заключения и выводов. Данный раздел представляется максимально проработанным. Так, при исследовании плаценты была охарактеризована активность моноаминоксидазы - ключевого фермента обмена катехоламинов, от активности которого зависит не только поддерживаемый уровень биогенных аминов, но и уровень активных радикалов в ткани плаценты, способных оказывать повреждающее действие на плод. Работа завершается данными по оценке влияния перенесенной пренатальной ГГЦ на содержание различных биогенных аминов в структурах гипоталамуса, связанных с развитием репродуктивной системы, и в гиппокампе самок крыс уже половозрелого возраста, что позволяет судить о нарушении когнитивных функций. Таким образом, удается проследить эффекты воздействия ГГЦ, начиная от матери и до половозрелого потомства женского пола. Дополнительный интерес заключается именно в сравнении этого воздействия с изменениями, возникающими при ГГЦ непосредственно у взрослых самок крыс. Подчеркивается их сопоставимость на уровне гиппокампа. Данные по оценке нарушения репродуктивных циклов, которые, по всей видимости, предполагал охарактеризовать автор, исходя из первоначальной гипотезы и выбора структур гипоталамуса для оценки уровня биогенных аминов, в автореферате не представлены. Однако, даже при предполагаемом отсутствии подобных нарушений, возможно, это стоило продемонстрировать. При этом достаточно убедительно показаны результаты поведенческих тестов, связывающих нарушение различных видов памяти со снижением уровня биогенных аминов в гиппокампе.

В завершение автореферата автором на основе полученных результатов предложена обобщенная схема, включающая влияние как хронической ГГЦ на половозрелых самок крыс, так и пренатальной ГГЦ во время беременности на биохимические процессы в плаценте, мозге плода и потомства. Схема дает представление об особенностях взаимодействия исследованных автором факторов, обуславливающих развитие ГГЦ в системе «мать-плацента-плод», и их связи с факторами формирования ГГЦ у половозрелых самок, подводя тем самым итог выполненному исследованию.

Замечаний принципиального характера к представленной работе нет.

Выводы, заявленные в автореферате, соответствуют поставленным задачам, отражают полученные результаты, которые были опубликованы в 23 статьях в рецензируемых российских и международных научных журналах и представлены на многочисленных международных и российских научных конференциях и съездах. Внимание специалистов привлекут практические рекомендации, сформулированные автором на основе широкой экспериментальной базы проведенного исследования.

Исходя из содержания автореферата и значимости полученных результатов, можно заключить, что диссертационная работа Юлии Павловны Милотиной на тему:



«Молекулярные механизмы воздействия экспериментальной гипергомоцистеинемии на систему «мать-плацента-плод» и развитие мозга потомства» полностью соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. в ред. Постановления правительства Российской Федерации № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемых к докторским диссертациям, а её автор, Милютин Юлиа Павловна, заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории экспериментальной и трансляционной нейробиологии  
Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии»  
Стволинский Сергей Лейбович  
Специальность:  
1.5.4. Биохимия (03.00.04)

Подпись вед.н.сотр. С.Л Стволинского

«ЗАВЕРЯЮ»



Д.В Сергеев

Ученый секретарь  
ФГБНУ «Научный центр неврологии»

«24» октября 2024г

Полное название организации:

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»*

*телефон: +7(495)490-22-01*

*адрес электронной почты: [center@neurology.ru](mailto:center@neurology.ru)*

*Адрес: Волоколамское шоссе, д. 80. г. Москва, 125367*