



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ им. Н.К. КОЛЬЦОВА РАН

ул. Вавилова д. 26, Москва, 119334
Тел.: (499) 135-33-22. Факс (499)135-80-12. E-mail: info@idbras.ru
ОКПО: 02699062 ОГРН 1027700450800 ИНН/КПП 7736044850/773601001
<http://idbras.ru>

06.09.2023 № 12506/01-280
На № 66 от 24.07.2023

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт
биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,
д.б.н., член-корреспондент РАН
Васильев Андрей Валентинович



«06» сентября 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации

Мартюшевой Анны Сергеевны

на тему: «**Возрастные и половые особенности физиологических показателей у крыс после пренатального стресса**», представленной в Диссертационный совет 24.1.179.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательском институте нормальной физиологии им. П.К. Анохина» Российской академии наук, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. - Физиология человека и животных

Актуальность исследования. Уже многие десятки лет изучение последствий внешних воздействия на материнский организм в процессе беременности, в частности стресса, на развитие плода, физическое и психическое состояние потомства, является одной из наиболее актуальных проблем в области биологии развития, неонатологии, нейроэндокринологии и интегративной физиологии. Такого рода исследования, проводимые еще в 30-ые годы выдающимся советским физиологом Михаилом Михайловичем Завадовским, внесли огромный вклад не только в фундаментальную науку, но и принесли большую пользу народному хозяйству в виде, например, повышения плодовитости потомства домашних животных. Не менее интересными были данные о повышении адаптационной способности потомства стрессированной матери во время беременности. К настоящему времени накоплен большой багаж

знаний, свидетельствующих о том, что в регуляции двух важнейших функций организма – репродукции и адаптации к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды, ключевую роль играет нейроэндокринная и иммунная системы. Исходя из приведенных соображений, актуальность диссертационной работы Мартюшевой А.С. не вызывает сомнения.

Научная новизна исследования. В работе диссертанта впервые выявлены особенности влияния стрессирования беременной самки на различные виды поведения потомства на разных стадиях постнатального развития. Так, используя тест «открытое поле», автор установил, что у потомства стрессированных самок сначала уменьшается, а затем увеличивается моторная активность. В работе Мартюшевой А.С. также получены доказательства изменения поведения потомства в приподнятом крестообразном лабиринте. Установлено, что у крыс на 60-е сутки жизни снижается уровень тревожности. В работе подчеркивается, что изменения поведения у потомства внутриутробно стрессированных «матерей» в большей степени выражено у самок, чем у самцов. Так, обнаружено, что внутриутробный стресс влияет на период появления возраст-зависимых колебаний метаболических показателей, хотя изменений интенсивности обменных процессов в разные периоды жизни не было обнаружено. Автором также показаны половые особенности в иммунных отклонениях у потомства животных, подвергнутых внутриутробному стрессу. Так, содержание ИЛ-4 в крови снижается у самцов – на 30-е сутки, а у самок – на 21-е сутки жизни. Кроме того, у самок выявлено повышение уровня ИЛ-6 на 60-е сутки. Автор показал, что внутриутробный стресс у крыс приводит к изменениям соотношения между иммунными, метаболическими и поведенческими показателями у потомства, причем характер и направленность этих различий зависят от пола потомства и периода постнатального онтогенеза. Большой интерес представляет заключение автора о том, что вызванные пренатальным стрессорным воздействием изменения изученных физиологических показателей проявляются в наибольшей степени в относительно ранние периоды постнатального онтогенеза и более выражены у самок по сравнению с самцами.

Достоверность и обоснованность результатов исследования. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным числом экспериментальных животных, применением адекватных современных подходов и методов, позволяющих получить и проанализировать полученные результаты на высоком научном уровне. Положения и выводы, сделанные на основе полученных в работе данных, подкреплены убедительными фактическими результатами, которые наглядно представлены в таблицах и на рисунках. Обработка результатов выполнена с применением современных методов и средств обработки информации, адекватных поставленной цели и задачам статистического анализа данных.

Практическая и теоретическая значимость работы. Результаты представленной экспериментальной работы чрезвычайно перспективны в плане

разработки новых методов и подходов к предупреждению и/или коррекции развития в случае негативного влияния пренатального стресса. Полученные данные могут быть применены в профилактической медицине и неонатологии при планировании мероприятий по мониторингу состояния здоровья детей в период раннего детства и в подростковом возрасте. Теоретическое значение работы определяется существенным расширением знаний о физиологических механизмах, лежащих в основе формирования последствий пренатального стресса у животных в разные периоды постнатального онтогенеза. Представлены новые факты, иллюстрирующие половые и возрастные различия в характере изменений метаболических и иммунологических параметров. Существенно, что автором обнаружены возраст-специфические половые особенности взаимосвязей между изученными физиологическими показателями у потомства стрессированной самки.

Объем и структура работы. Диссертационная работа А.С. Мартюшевой является завершенным научным трудом, построенным по традиционной схеме. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов экспериментальных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, общих выводов, списка литературы (322 наименования, из них 154 отечественных и 168 зарубежных) и приложений. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 26 рисунками.

Общая характеристика работы. В разделе «Введение» показана актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая ценность работы. В разделе «Обзор литературы» автор описывает современное состояние проблемы эмоционального стресса, нейроиммуноэндокринные аспекты формирования различных постстрессорных состояний. Подробно изложены различные аспекты физиологического внутриутробного развития млекопитающих. Отмечены важнейшие характеристики раннего постнатального развития животных, включая критические возрастные периоды формирования различных физиологических функций. Детально изложены представления о постстрессорных изменениях поведения, обменных процессов и иммунной регуляции у млекопитающих.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен подробный протокол проведения экспериментов, описана модель стрессорного воздействия, методы исследования поведения и метаболических параметров у крыс, детально изложен протокол иммуноферментного анализа содержания изученных цитокинов в крови животных. Полноценно и аргументированно приведено описание статистического анализа данных, полученных в работе.

В главе «Результаты исследований» последовательно приводятся результаты проведенной работы: данные, зарегистрированные в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт»; показатели обменных процессов в постнатальном онтогенезе после перенесенной пренатальной

стрессорной нагрузки; содержание цитокинов в крови крыс в разные возрастные периоды постнатального онтогенеза. В конце главы даны результаты корреляционного анализа изученных физиологических показателей у животных.

В главе «Обсуждение результатов» достаточно полно и корректно сопоставлены и обобщены полученные результаты экспериментальных исследований. Отдельно подчеркивается, что применение в данном исследовании интегративного подхода в сочетании с методами многомерной статистики (в том числе корреляционного анализа) позволило установить неизвестные ранее аспекты участия иммунозависимых процессов в системных механизмах формирования физиологических функций у млекопитающих разного пола и возраста в постнатальном онтогенезе после перенесенного внутриутробного стресса.

Диссертация завершается 7 выводами, перечнем используемых сокращений и списком цитируемой литературы. Список литературы хорошо выверен и соответствует требованиям ГОСТ. Тем не менее, выводы могли бы быть сформулированы более компактно без детализации методов исследования. В этом случае каждый вывод мог бы быть представлен, как это делается обычно, в виде одного, а не двух предложений. Работа в целом производит хорошее впечатление. Она написана правильным, понятным научным языком, читается с интересом и представляет собой законченное научное исследование. Все заимствованные сведения сопровождаются корректными ссылками на источники.

Автореферат диссертации соответствует требованиям ВАК РФ, изложен на 26 страницах, соответствует содержанию работы, отражает ее основные результаты, положения и выводы.

Вопросы по диссертации.

Наряду с отмеченными достоинствами диссертации, при ознакомлении с работой возникли некоторые дискуссионные вопросы и пожелания.

1. В дальнейшем желательно было бы: (а) изучить влияние пренатального стресса и на такие важные физиологические проявления у потомства как выживаемость, пищевое и питьевое поведение, поскольку эти параметры должны быть связаны с продемонстрированными автором изменениями обменных процессов; (б) оценить изменение состава пуповинной крови после стрессирования беременной самки.

2. В процессе защиты диссертации хотелось бы уточнить: (а) почему для оценки последствий пренатального стресса выбраны именно 21, 30 и 60-й дни постнатального развития; (б) почему в качестве модели пренатального стресса выбрана модель принудительного плавания, а не, например, обездвиживание животного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мартюшевой Анны Сергеевны «Возрастные и половые особенности физиологических показателей у крыс после пренатального стресса», научный руководитель – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. РАН С.С. Перцов,

является целостным, законченным научно-квалификационным трудом, выполненным автором самостоятельно. Работа написана единолично, свидетельствует о высокой профессиональной подготовленности автора и содержит новые научные результаты и положения, касающиеся влияния пренатального стресса на физиологические показатели у животных разного пола и возраста.

По актуальности темы, методическому и научному уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 18.03.2023 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Мартюшева Анна Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Работа обсуждена, отзыв заслушан и одобрен на заседании объединенного семинара профильных лабораторий ИБР РАН по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных (протокол № 2 от 01.09.2023 г.).

Академик РАН,
доктор биологических наук, профессор
Угрюмов Михаил Вениаминович
«06» сентября 2023 г.

«Подпись Угрюмова М.В. удостоверяю»
Ученый секретарь ИБР РАН,
кандидат биологических наук, доцент
Хабарова Марина Юрьевна
«06» сентября 2023 г.



Сведения о составителе отзыва:

Угрюмов Михаил Вениаминович - академик РАН, доктор биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, профессор, заведующий лабораторией нервных и нейроэндокринных регуляций ФГБУН ИБР РАН
Адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 26.
Телефон: 8(499)135-88-42

Электронная почта.: michael.ugrumov@mail.ru

Сведения о лице, утвердившем отзыв:

Васильев Андрей Валентинович, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология, директор ФГБУН ИБР РАН, тел.: +7 (499) 135-33-22.

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук. Адрес: 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 26. ИБР РАН, эл. адрес: info@idbras.ru, тел.: +7 (499) 135-33-22