

В диссертационный совет 24.1.023.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Козлова Ивана Генриховича
на диссертационную работу Любимовой Анастасии Юрьевны
«Ноцицептивная чувствительность и иммунные показатели у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса»
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных

Актуальность исследования

В настоящее время исследования, посвященные изучению постстрессорных расстройств, приобретают все большую актуальность. Прежде всего, это объясняется изменением условий жизни человека (природными катаклизмами, геополитической ситуацией, социально-экономическим положением). Особенно важным представляется влияние стрессогенных воздействий на здоровье женщин и их репродуктивный потенциал, как составляющих демографических показателей в отдельных популяциях.

Известно, что материнский стресс вызывает долгосрочные изменения и нарушения в развитии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у потомства; приводит к необратимым изменениям в развитии компонентов иммунной системы: нарушениям в развитии тимуса, нарушениям гуморального и клеточного иммунитета. Кроме того, со стрессом пренатального периода развития связывают повышение болевой чувствительности у неполовозрелого потомства. Большое количество сведений указывает на то, что нарушения взаимодействий

ИМБП ВХ. № 08/2612
от «29» 08 2024 г.

между нервной и иммунной системами лежат в основе развития множества патологических состояний.

Однако на сегодняшний день многие аспекты этих взаимодействий остаются неясными. При этом наименее изученными являются: колебания показателей ноцицепции у внутриутробно стрессированных самцов и самок животных разного возраста; иммунные механизмы, лежащие в основе изменения болевой чувствительности млекопитающих после пренатального стресса; половые и возрастные особенности корреляционных взаимоотношений между ноцицептивными и иммунологическими показателями. В связи с этим, актуальность работы Любимовой Анастасии Юрьевны, посвященной изучению ноцицептивной чувствительности и иммунных показателей у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

В результате выполненного диссертационного исследования автором обнаружены возрастные и половые особенности изменений ноцицептивной чувствительности и иммунных параметров у крыс перенесших внутриутробный стресс.

В частности, установлено, что пренатальная стрессорная нагрузка приводит к ослаблению перцептуального компонента болевой чувствительности у самцов и самок на 60-е сутки жизни. У пренатально стрессированных самцов 30-е сутки жизни отмечено усиление степени эмоционального восприятия болевого раздражителя по сравнению с показателями интактных особей.

Выявлено, что внутриутробной стрессорное воздействие в пренатальный период развития у потомства крыс мужского пола сопровождается инволюцией тимуса в подсосном возрасте (21-е сутки) и гипертрофией селезенки в инфантильном возрасте (30-е сутки). У пренатально стрессированных самок относительная масса селезенки возрастала к 30-м суткам жизни, но снижалась к 60-м суткам по сравнению с показателями крыс контрольной группы.

Автором также обнаружены особенности воздействия внутриутробного стресса на цитокиновый профиль крови крыс разного пола и возраста. Данное стрессорное воздействие не влияет на уровень ИЛ-10, но приводит к росту ФНО- α в крови потомства крыс 60-дневного возраста по сравнению с контрольными значениями. Показано, что стрессорная нагрузка у самцов нивелирует выявленное в норме возрастное уменьшение концентрации провоспалительного ФНО- α , а у самок сопровождается повышением его уровня от 21-х к 30-м суткам с наивысшим значением на 60-е сутки постнатального развития. Выявлено, что в ювенильном возрасте содержание этого цитокина у стрессированных самок больше, чем у самцов.

Получены новые данные о том, что изменения характера взаимосвязей между показателями ноцицепции, цитокинового профиля крови и состоянием иммунокомпетентных органов после внутриутробного стресса зависят от пола потомства и периода постнатального онтогенеза. Установлено, что потомство крыс мужского пола характеризуется отклонениями анализируемых физиологических параметров в ранние периоды жизни и реорганизацией связей между ними в более поздние, а потомство женского пола – более выраженными изменениями иммунологических показателей во взрослом возрасте.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений, поскольку она обеспечена современным научным и методическим уровнем работы, применением объективных экспериментальных методов и их адекватностью поставленным задачам, достаточной репрезентативностью выборок и исследованием большого объема фактического материала. Полученные в работе данные соответствуют цели и задачам исследования, подвергнуты корректной статистической обработке с применением непараметрических тестов, а также подробного корреляционного анализа. Результаты работы интерпретированы в соответствии с последними достижениями в соответствующей области.

Положения, выносимые на защиту, представляются обоснованными и в достаточной мере аргументированными, подкреплены конкретными результатами, полученными в ходе выполнения исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из полученных в диссертации экспериментальных данных и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Материалы диссертационной работы в необходимом объеме отражены в 9 научных работах, включающих 2 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы исследования были неоднократно представлены для обсуждения на научных конференциях.

Практическая и теоретическая значимость работы

Полученные в ходе выполненного исследования результаты могут быть использованы в научно-исследовательской деятельности и быть полезными для клинической практики. Теоретическое значение работы состоит в расширении современных знаний о физиологических механизмах, опосредующих реализацию адаптационных процессов у животных и человека после внутриутробного стресса. В практическом аспекте данные представленного диссертационного исследования открывают новые перспективы в разработке новых методов и подходов к предупреждению и коррекции нарушений, вызванных действием стрессорного фактора на организм матери. Полученные автором результаты могут быть полезны для преподавателей фундаментальных дисциплин: нормальной и патологической физиологии, иммунологии, неврологии, акушерства, гинекологии и педиатрии.

Объем и структура работы

Материалы диссертационной работы изложены на 135 страницах печатного текста, проиллюстрированы 6 таблицами и 13 рисунками. Диссертация построена традиционно, оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования,

результатов исследования и обсуждения, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы, который содержит 225 источников (153 отечественных и 72 зарубежных).

Общая характеристика работы

Во *введении* автор кратко приводит известные к настоящему времени сведения по теме исследования, обосновывает актуальность выбранной темы, определяет цель исследования и задачи, необходимые для ее достижения, характеризует новизну и научно-практическую значимость работы, формулирует положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы, которому посвящена следующая глава, соответствует теме диссертационной работы и отражает современный уровень знаний в исследуемой области, а также содержит ключевые сведения, необходимые для обоснования поставленных в работе задач. Анализируя большое количество данных литературы разных лет, автор подробно разбирает особенности двух больших периодов индивидуального развития млекопитающих (пренатального и постнатального), в каждом из них акцентируя внимание на критические периоды развития, во время которых организм наиболее чувствителен к действию внешних факторов. Также автор рассматривает историю развития и современное представление о ноцицептивной чувствительности, компонентах иммунной системы и о стрессе, как о состоянии, способном нарушать механизмы саморегуляции гомеостаза в пре- и постнатальном периодах развития. Особое внимание в обзоре уделено половым и возрастным особенностям функционирования организма. Обобщая имеющиеся на сегодняшний день сведения, автор подчеркивает важную роль системного подхода в изучении интегративных процессов, происходящих в различных функциональных системах организма. В целом, литературный обзор отражает хорошую осведомленность автора в сфере его научных интересов и дает читателю полноценное представление о современном состоянии проблемы, решаемой в диссертационной работе.

Подробное описание использованных в работе *материалов и методов* автор приводит в следующей главе. Представлены сведения об использованной экспериментальной модели стресса, методах оценки перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции, определения относительной массы иммунокомпетентных органов, определения концентрации цитокинов в крови животных. Подробно представлен дизайн эксперимента и описана статистическая обработка полученных данных. Приведенные в разделе таблицы и схемы существенно облегчают восприятие текста.

В главе 4 изложены *результаты*, полученные автором. Все данные проиллюстрированы легко читаемыми графиками и таблицами, в которых отражены данные статистического анализа, что дополнительно убеждает в надежности результатов. Общая последовательность изложения материала хорошо прослеживается и соответствует логике исследования.

Обсуждение полученных результатов на основе анализа собственных экспериментальных данных и их сопоставления со сведениями, имеющимися в литературе, выделено в отдельную главу.

Диссертация завершается 5 *выводами, перечнем используемых сокращений* и хорошо выверенным *списком литературы* соответствующим ГОСТу.

Работа в целом производит хорошее впечатление. Она написана правильным, понятным научным языком, читается с интересом и представляет собой единое целое, отдельные части которого логично связаны между собой. 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. Встречающиеся в текстах диссертации и автореферата опечатки и неудачные выражения единичны и не портят в целом *положительное* впечатление от работы.

Замечания и вопросы по диссертации

Наряду с отмеченными достоинствами диссертации, возникло несколько дискуссионных вопросов.

Вопросы:

1. Почему была выбрана данная модель стресса? Какой из компонентов холод или погружение в воду в модели стресса оказывает большее воздействие на животного?
2. О чем говорит снижение массы органов? Подтверждает ли это влияние стресса?
3. Как вы формировали экспериментальные группы, если беременность у животных могла наступить в разные дни?

Поставленные вопросы не являются принципиальными и не умаляют достоинств диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Любимовой Анастасии Юрьевны «Ноцицептивная чувствительность и иммунные показатели у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса», научный руководитель – Заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор РАН Перцов Сергей Сергеевич, является законченным научно-квалификационным трудом. Работа выполнена на высоком уровне, что свидетельствует о высокой профессиональной подготовленности автора и содержит решение научной задачи, касающейся роли иммунных механизмов в регуляции болевой чувствительности у крыс, перенесших стресс в период внутриутробного развития. По актуальности тем, методическому и научному уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук пп. № 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Любимова Анастасия Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры организации и управления
в сфере обращения лекарственных средств
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

22.08.2024 г.

Козлов Иван Генрихович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7 (495) 609-14-00

Адрес электронной почты: rectorat@staff.sechenov.ru

