

В диссертационный совет 24.1.023.01 (Д 002.111.01)
при Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Государственном научном центре
Российской Федерации – Институте медико-
биологических проблем Российской академии наук

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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 темы диссертационного исследования

Стрессовые ситуации стали неотъемлемой частью жизни современного человека и являются главными факторами риска возникновения и обострения многих заболеваний. Поэтому в последние десятилетия изучение механизмов развития различных видов стресса и их последствий для организма стало ведущим направлением исследований в физиологической и медицинской науке. При этом одной из наиболее актуальных проблем является изучение последствий материнского пренатального стресса, поскольку от ее решения зависит физическое и психическое здоровье будущих поколений не только в ближайшей, но и отдаленной перспективе. Установлено, что стрессорные факторы, действующие в критические периоды внутриутробного развития, могут оказывать существенное влияние на систему «мать – плацента – плод» и нарушать процессы фетального программирования, усиливая предрасположенность потомства к постнатальным дисфункциям различных

ИМБП ВХ. №

от «03» 09 2024 г.

08/2653

органов и систем, в частности системы регуляции болевой чувствительности. В последнее время последствия пренатального стресса в значительной степени связывают с изменениями нейроиммунной регуляции физиологических процессов у потомства. Однако состояние и взаимодействие иммунной и ноцицептивной систем в различные периоды жизни после пренатального стресса у особей разного пола остаются малоизученными. Поэтому актуальность диссертационного исследования Любимовой А.Ю., которое направлено на выяснение этого вопроса, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании впервые установлена зависящая от пола специфика влияния пренатального стресса (плавание беременной матери в холодной воде) на ноцицептивную чувствительность и иммунные показатели у крыс на разных этапах постнатального развития. После внутриутробного стресса у самцов инфантильного возраста (30-е сутки после рождения) показано избирательное усиление эмоционального компонента реакции на болевую стимуляцию хвоста, однако в ювенильном возрасте (60-е сутки) пренатально стрессированное потомство обоих полов демонстрирует ослабление перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции. Установлено, что стресс матери приводит к инволюции тимуса у потомков-самцов на 21-е сутки после рождения (подсосный возраст) и гипертрофии селезёнки у потомства обоих полов в инфантильном возрасте (30-е сутки жизни), которая у самок на 60-е сутки постнатального развития сменяется инволюцией селезёнки. При этом, как продемонстрировано автором, пренатальное стрессовое воздействие не влияет на уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 (ИЛ-10) у потомства, но приводит к росту содержания провоспалительного фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) в крови крыс обоего пола на 60-е сутки жизни с более высоким его уровнем у самок. Впервые обнаружено, что после внутриутробного

стресса происходят изменения характера связей между показателями ноцицепции, состояния иммунокомпетентных органов и цитокинового профиля крови, которые зависят от пола потомства и периода постнатального онтогенеза. Так показано, что у внутриутробно стрессированных самок на 21-е сутки жизни начинает проявляться отсутствовавшая у интактных животных положительная корреляция между относительной массой тимуса и селезёнки, тогда как у стрессированных самцов в этот и более поздние постнатальные периоды не наблюдаются присущие норме связи между иммунными показателями и их корреляции с ноцицептивными параметрами, но появляются связи между уровнем ФНО- α в крови и состоянием иммунокомпетентных органов.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений
(результатов), выводов, сформулированных в диссертации**

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечены корректным планированием экспериментов, достаточной репрезентативностью выборок, использованием современных методов исследования, которые соответствовали поставленным в работе задачам. Полученные данные были подвергнуты корректной статистической обработке в соответствии с поставленной целью, поэтому результаты их анализа не вызывают сомнений. Положения, выносимые на защиту, носят обоснованный характер и подкреплены результатами, полученными в ходе выполнения отдельных частей исследования. Выводы соответствуют задачам исследования, вытекают из полученных в диссертации экспериментальных данных и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Полнота изложения основных результатов в научной печати

Основные материалы диссертационной работы опубликованы в 9 печатных работах, в том числе в необходимых для защиты кандидатской диссертации 2

статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Основные научные положения и выводы диссертационной работы были представлены и обсуждены на 11 научно-практических конференциях – отечественных (с международным участием) и международных.

Практическая и теоретическая значимость работы

Полученные в ходе выполненного исследования результаты могут быть использованы соответствующими специалистами в их научно-исследовательской деятельности и быть полезными для клинической практики. В практическом аспекте полученные данные могут учитываться при планировании беременности и профилактических мероприятиях по комплексному мониторингу здоровья матери и ребенка. Теоретическое значение работы состоит в расширении знаний о влиянии пренатального стресса на функционирование иммунной и ноцицептивной систем у особей разного пола в разные периоды постнатального развития. Материалы исследования могут быть использованы в курсах преподавания нормальной и патологической физиологии, иммунологии, акушерства и гинекологии, педиатрии.

Общая характеристика работы

Диссертация имеет классическую структуру, изложена на 135 страницах печатного текста, иллюстрирована 13 рисунком и 6 таблицами. Работа содержит все необходимые разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы». Последний включает 225 источников (153 отечественных и 72 зарубежных).

В разделе «**Введение**» содержатся основные сведения о работе: актуальность выбранной темы и степень ее разработанности, цели и задачи

исследования, новизна и теоретическая значимость, изучаемые явления. Описывается объект исследования, представлены сведения о методологии и использованных методах, обозначены положения, выносимые на защиту, приводится информация об апробации и публикации основных результатов, а также о структуре и объеме диссертационной работы.

Глава «**Обзор литературы**» подготовлена с использованием основных отечественных и зарубежных научных трудов, отражающих текущее состояние проблемы исследования. Автор описывает основные этапы онтогенеза крыс, подробно рассматривает особенности их ноцицептивной и иммунной систем, суммирует известные к настоящему времени сведения о влиянии на эти системы пренатального стресса и указывает на малоизученные аспекты рассматриваемой проблемы. Обзор включает все ключевые сведения, необходимые для обоснования цели и задач работы.

В главе «**Материалы и методы**» достаточно подробно изложены сведения об использованной в работе экспериментальной модели пренатального стресса, методах оценки отдельных компонентов ноцицептивных реакций и иммунологических показателей. Наглядно представлен дизайн экспериментов со схемами, иллюстрирующими основные этапы работы.

В третьей главе представлены **результаты** проведенного исследования. В четырех подразделах последовательно изложены данные, полученные автором на разных этапах исследования в соответствии с поставленными задачами. Рисунки и таблицы, приведенные в главе, информативны и существенно облегчают восприятие полученных данных. После каждого подраздела приводится краткое резюме, акцентирующее внимание на основных итогах данного этапа работы.

В главе «**Обсуждение результатов**» автор анализирует и интерпретирует полученные в его работе данные, привлекая имеющихся в литературе сведения по отдельным аспектам исследования.

Диссертация завершается пятью выводами, списком использованных сокращений и списком цитируемой литературы.

В целом диссертация производит хорошее впечатление. Работа написана правильным, понятным, лаконичным языком, читается с интересом, ее части логично связаны между собой. Все поставленные задачи решены. Все заимствованные сведения сопровождаются корректными ссылками на источники.

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ, изложен на 24 страницах, полностью соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты, положения и выводы.

Замечания и вопросы по диссертации

При общей положительной оценке работы Любимовой А.Ю. имеются некоторые замечания по её оформлению:

1. Представленные в работе графики демонстрируют медианы исследованных показателей в виде простых столбчатых диаграмм, тогда как, учитывая непараметрический характер распределения выборок, предпочтительнее были бы графики, визуализирующие разброс данных в разных экспериментальных группах, то есть ящичные диаграммы с усами или точечные диаграммы, отражающие совокупность индивидуальных значений в группе.

2. На рис. 3 (стр. 53), демонстрирующем фазы эстрального цикла крысы, не указан представленный цитологический препарат.

3. На рис. 4 (стр. 53) и далее крыс, во влагилицных мазках которых содержатся сперматозоиды, было бы правильнее называть не беременными, а оплодотворенными.

В порядке дискуссии хотелось бы также получить ответы на следующие вопросы:

1. Как можно объяснить отсутствие изменений эмоционального восприятия боли после перенесенного пренатального стресса у самок при наличии таких изменений у самцов?

2. Чем обусловлен выбор конкретных цитокинов в вашем исследовании?

3. Можно ли трактовать отсутствие корреляций между концентрациями в крови изученных цитокинов и показателей ноцицепции в Вашем исследовании как свидетельство их малой вовлеченности в процессы регуляции ноцицепции, по крайней мере, в использованных моделях пренатального стресса и/или боли? Как это согласуется с данными других авторов?

Заключение

Диссертационная работа Любимовой Анастасии Юрьевны на тему «Ноцицептивная чувствительность и иммунные показатели у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стресса», выполненная под руководством Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора РАН Перцова Сергея Сергеевича и представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи, имеющей важное социально-экономическое значение – определение особенностей в физическом развитии организма, перенесшего воздействие стрессорного фактора во внутриутробный период развития, и выяснение их последствий для жизнедеятельности индивидуума.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа 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 №842 от 24.09.2013 г.), а ее автор, Любимова Анастасия Юрьевна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук,
заведующий лабораторией
кортико-висцеральной физиологии
ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова
Российской академии наук

Ольга Анатольевна Любашина

29.08.2024

(дата)


(подпись)

Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Тел.: 8 (813) 70 72-501

E-mail: lyubashinaoa@infran.ru



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П.

Павлова Российской академии наук

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6.

тел. (812) 328-11-01, факс (812) 328-05-01, e-mail: Pavlov.institute@infran.ru