

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор МГУ имени М.В.Ломоносова,
доктор физико-математических наук, профессор



Андрей Анатольевич Федянин

«29» ноября 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова»

о научно-практической ценности диссертационной работы

Абрамовой Ольга Вячеславовны на тему

«Активность нейромедиаторных систем и особенности поведенческого фенотипа
у крыс с опытом ультразвукового пренатального стресса», представленной на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям

1.5.4. Биохимия и 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы диссертации. Диссертация Абрамовой Ольги Вячеславовны посвящена актуальной задаче: исследованию влияния ультразвукового пренатального стресса на развитие нервной системы и возникновение психической патологии у потомства. Известно, что стрессорные воздействия могут вызывать изменения в организме матери, которые оказывают влияние на центральную нервную систему плода. При этом нарушение процесса развития в результате воздействия пренатального стресса увеличивает риск развития психопатологии, что было показано в исследованиях на животных и человеке. Поскольку изучение последствий пренатального стресса у человека ограничены определенными рамками, весьма актуальным остается применение

трансляционных моделей для этой цели. В научных исследованиях для моделирования пренатального стресса на животных используют различные способы стрессирования беременных самок, которые, однако не делают акцента на особенностях состояния стресса беременной женщины в современном обществе, а именно на его психологическом и информационном характере. Подходящим способом для имитации такого стрессового воздействия может быть использование ультразвука переменной частоты на грызунах. Ранее исследований, направленных на изучение эффектов такого рода воздействия, не проводилось. Полученные впервые результаты диссертационного исследования Абрамовой О.В. позволяют оценить влияние ультразвука переменной частоты в пренатальном периоде на поведенческий фенотип и изменение активности нейромедиаторных систем у потомства крыс. Это имеет значение для оценки стрессорных воздействий, в том числе информационных, для изучения особенностей таких воздействий на беременных женщин в современном обществе, а также для разработки трансляционных моделей психических расстройств. Цель исследования сформулирована в диссертации логично и состоит в проведении анализа поведенческого фенотипа и функционирования биохимических систем головного мозга у крыс, которые были подвергнуты пренатальному стрессорному воздействию, вызванному непрерывным действием ультразвука переменной частоты. Задачи, поставленные автором диссертации, позволяют достичь поставленных целей. Для решения задач диссертационной работы автор использует современные нейрофизиологические и биохимические методы: оценку поведения лабораторных животных, высокоэффективную жидкостную хроматографию, иммуноферментный анализ и мультиплексный анализ.

Новизна исследования и полученных выводов, сформулированных в диссертации. Автором впервые изучены особенности нарушений центральной нервной системы крыс после хронического пренатального стресса, вызванного непрерывным действием ультразвука переменной частоты на самку в течение всего периода беременности. В диссертационной работе впервые было показано

изменение поведения у потомства крыс в ювенильном и взрослом возрасте после перенесенного ультразвукового пренатального стрессорного воздействия, а именно, нарушения социального поведения, эмоциональных реакций, а также ориентировочно-исследовательской активности животных. Было показано, что выявленные нарушения частично купируются нейрорепрессантами. Выявлено снижение размера помета у самок после ультразвукового стрессорного воздействия во время беременности, а также увеличение массы тела потомства. Изучены особенности функционирования нейромедиаторных и нейропептидергических систем головного мозга у крыс после ультразвукового пренатального стрессорного воздействия и показаны изменения уровней некоторых нейромедиаторов и их метаболитов у крыс с опытом такого воздействия, а также взаимосвязь данных изменений с поведенческим фенотипом. Показаны изменения уровней нейротрофина BDNF и нейропептидов окситоцина, α -меланоцит-стимулирующего гормона, субстанции P и β -эндорфина в головном мозге и плазме крови крыс после ультразвукового пренатального воздействия. Таким образом, как следует из вышеизложенного, результаты исследования О.В. Абрамовой отличаются несомненной научной новизной.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Диссертационная работа О.В. Абрамовой развивает представления о последствиях хронического стрессорного воздействия информационной природы во время беременности матери для потомства. Изученная в диссертационной работе модель пренатального стрессорного воздействия на основе воздействия переменного ультразвука воспроизводит особенности информационного стресса беременной женщины в современном обществе, и таким образом, данная модель может быть полезна для изучения механизмов и последствий такого воздействия. Нарушения в поведенческом фенотипе и активности нейромедиаторных систем у крыс после ультразвукового пренатального стрессорного воздействия предположительно могут стать основой трансляционной модели симптомов некоторых психических расстройств,

которую потенциально возможно использовать для разработки новых терапевтических средств. Кроме того, модель ультразвукового пренатального стрессорного воздействия подходит для изучения механизмов развития психических расстройств, которые могут быть следствием пренатальных стрессорных влияний.

Таким образом, результаты диссертации имеют как фундаментальное, так и прикладное значение: предложенная модель ультразвукового пренатального стрессорного воздействия может быть использована для изучения патофизиологических механизмов психических расстройств, а также для тестирования новых методов и средств терапии психических расстройств.

Личный вклад автора. Личное участие автора заключалось в планировании исследования, постановке и проведении экспериментов, в том числе по оценке поведения животных, систематизации и анализе полученных данных, интерпретации полученных данных, написании текста диссертации и публикаций по теме диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Научные положения и выводы диссертационной работы Абрамовой О.В. представляют интерес для широкого круга специалистов не только в области нейрохимии и патофизиологии, но и в смежных науках – нейробиологии, психиатрии, фармакологии и др. Материалы диссертации Абрамовой О.В. представляют интерес для научных организаций, занимающихся доклиническими исследованиями психотропных препаратов, а также фундаментальными исследованиями в области биологической психиатрии. Кроме того, материалы диссертации могут использоваться в образовательном процессе для обучения студентов биологических и медицинских специальностей, в подготовке врачей-ординаторов. Основные результаты работы могут быть включены в соответствующие разделы спецкурсов и лекций курса по биомедицине.

Печатные работы, опубликованные по материалам диссертационного исследования. По материалам диссертации опубликованы 14 печатных работ, из

них: 3 публикации в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК, индексируемых в Web of Science и Scopus, и 11 публикаций в сборниках материалов научных конференций.

Объем и содержание работы. Диссертационная работа Абрамовой О.В. изложена на 208 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка литературы и одного приложения. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 18 таблицами. Библиография включает 420 источников, из них 27 отечественных и 393 зарубежных.

Во введении представлено обоснование целей исследования, сформулированы конкретные задачи, решение которых способствуют достижению цели, отражена научная новизна полученных результатов, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, указана научная новизна и значимость работы, приведена общая характеристика работы.

Глава 1 содержит обзор литературы, посвященный особенностям воздействия пренатальных стрессорных воздействий на потомство. В обзоре в полной мере отражены вопросы, которым посвящено исследование. Имеются разделы, в которых подробно описаны механизмы пренатального стрессорного воздействия. Дается подробный обзор существующих трансляционных моделей пренатальных стрессорных воздействий. Обзор основан на научных публикациях последних лет, дает представление об изучаемой проблеме и свидетельствует о широком кругозоре автора, умении анализировать и обобщать литературные источники.

Исследуемые объекты и используемые в работе методы детально описаны в главе 2. Для определения последствий ультразвукового пренатального стрессорного воздействия на потомство крыс использовались современные методы биохимического анализа – иммуноферментный анализ, мультиплексный

анализ и высокоэффективная жидкостная хроматография, для оценки поведенческого фенотипа была задействована батарея поведенческих тестов.

Результаты исследования описаны в главе 3. Результаты исследования представлены четко и последовательно, грамотно документированы и проанализированы статистическими методами. Глава 3 содержит несколько разделов. В разделе 3.1. описаны результаты исследования поведения родивших самок, которые показали отсутствие влияния ультразвукового стрессорного воздействия во время беременности на поведенческие реакции этих самок после родов. Раздел 3.2 посвящен изучению влияния ультразвукового пренатального стрессорного воздействия на физическое развитие и особенности поведения потомства в раннем возрасте. Установлено, что ультразвуковое стрессорное воздействие во время беременности приводит к уменьшению размера помета, а также к увеличению массы тела крысят, что само по себе представляет интерес для исследователей. Показано, что у потомства крыс в ювенильном возрасте происходит нарушение социального поведения и увеличивается уровень тревожности. В разделе 3.3 описаны результаты исследования влияния ультразвукового пренатального стрессорного воздействия на активность нейромедиаторных, нейропептидных и нейротрофической систем головного мозга у новорожденных крысят в однодневном возрасте. Выявлено увеличение уровня серотонина и DOPAC в гиппокампе, нарушение нейротрофической функции и увеличение уровней нейропептидов - окситоцина, субстанции, β -эндорфина и α -меланоцит-стимулирующего гормона в цельном головном мозге после воздействия ультразвука в пренатальном периоде. Раздел 3.4 описывает результаты изучения влияния ультразвукового пренатального стрессорного воздействия на поведение взрослого потомства крыс. Результаты экспериментов выявили, что для взрослых крыс с опытом ультразвукового пренатального стрессорного воздействия в основном характерно увеличение тревожного поведения, снижение социальной активности, нарушение латентного торможения, снижение уровня стартл-рефлекса, а также нарушение ориентировочно-исследовательской активности. При этом самцы оказались

более уязвимы, чем самки. В разделе 3.5 представлены результаты оценки влияния ультразвукового пренатального стрессорного воздействия на активность нейромедиаторных систем фронтальной коры и гиппокампа взрослого потомства крыс. Была выявлена активация процессов синтеза серотонина во фронтальной коре и повышенный оборот серотонина в гиппокампе, увеличение активности синтеза дофамина в гиппокампе, а также увеличение синтеза норадреналина в гиппокампе и фронтальной коре. В разделе 3.6. приведены результаты исследования концентрации нейропептидов и BDNF в плазме крови, показано влияние ультразвукового пренатального стрессорного воздействия на концентрацию окситоцина, которая повысилась у самок. В разделе 3.7 дана оценка взаимосвязи изученных биохимических показателей с поведенческими параметрами. Показано, что патологический поведенческий фенотип у крыс после воздействия пренатального стрессорного воздействия связан с усиленным оборотом серотонина и дофамина во фронтальной коре, а также с высоким уровнем норадреналина во фронтальной коре. В гиппокампе повышенный оборот дофамина, и повышенная концентрация норадреналина были связаны с нормальным проявлением признаков поведения. Показано, что высокие концентрации нейропептидов в крови были связаны с нарушенным социальным поведением и с низкой выраженностью груминга. В разделе 3.8 обобщены результаты исследования влияния ультразвукового пренатального стрессорного воздействия на активность нейромедиаторных, нейропептидных и нейротрофической систем головного мозга у взрослых и новорожденных животных, а также на биохимические показатели крови взрослых животных. В разделе 3.9 приведены результаты эксперимента по изучению действия хронического введения нейролептиков на поведение взрослых крыс с опытом ультразвукового пренатального стресса. Показано, что выявленные поведенческие нарушения у крыс частично купируются нейролептиками.

В главе 4 автор обсуждает полученные результаты и сопоставляет их с результатами других исследований. Показано, что особенности фенотипа у крыс с опытом ультразвукового пренатального стрессорного воздействия можно

ассоциировать с некоторыми психопатологическими синдромами, наблюдаемыми у людей.

В заключении автор обобщает полученные результаты, объясняет ценность полученных результатов и возможность их практического применения.

По результатам исследования О.В. Абрамовой сформулированы пять выводов, которые объединяют полученные автором данные и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов. Обоснованность и достоверность полученных автором результатов подтверждается правильной постановкой исследования, достаточным объемом выборочных данных, корректностью критериев статистической обработки, использованием современных методологических подходов и детальной интерпретацией полученных результатов. Сформулированные автором задачи нашли решение в полном объеме. Выносимые на защиту положения в полной мере подтверждаются экспериментальными данными. Полученные результаты обсуждены автором с привлечением данных современной научной литературы, соответствующих критериям научной непротиворечивости и полноты. Диссертационная работа завершается выводами, которые полностью основываются на полученном материале, в полной мере отражают результаты исследования и полностью соответствуют задачам. Личный вклад Абрамовой О.В. в выполнение диссертационной работы не вызывает сомнений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации и автореферата. Диссертационная работа Абрамовой О.В. представляет собой законченное исследование, представляющее значительный интерес для фундаментальной и прикладной науки. В обсуждении автор подробно анализирует полученные результаты в сопоставлении с данными мировой литературы, что позволяет сформировать достаточно полное представление о проделанной работе в контексте исследований в данной области науки.

Основные положения работы доложены и обсуждены на научных конференциях в России (Москва, Санкт-Петербург, Пущино, Судак (Крым)). Они опубликованы в 14 научных работах, включая 3 статьи в журналах, индексируемых международными базами цитирования Web of Science и Scopus. Проведенные исследования были поддержаны грантом Министерства образования и науки Российской Федерации.

Автореферат полностью отражает содержание основных разделов диссертации и полученные результаты. В нем отражены актуальность, цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы и список работ, опубликованных по теме диссертации.

Принципиальные замечания, снижающие ценность представленного исследования, отсутствуют. Вместе с этим, в ходе ознакомления с содержанием работы возникли следующие замечания дискуссионного и уточняющего характера:

1. Текст диссертации имеет ограниченное количество опечаток и стилистических неточностей.
2. К сожалению, в обзоре литературы отсутствуют упоминания о возможных эпигенетических механизмах реализации данного стрессорного воздействия.
3. Представленные выводы имеют слишком большой объем, они должны быть более компактными.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа О.В. Абрамовой «Активность нейромедиаторных систем и особенности поведенческого фенотипа у крыс с опытом ультразвукового пренатального стресса» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Чехонина Владимира Павловича и доктора биологических наук Сторожевой Зинаиды Ивановны, содержит новое

решение актуальной научной задачи – новый подход для моделирования пренатального стресса у лабораторных грызунов на основе ультразвука переменной частоты для имитации пренатального информационного стрессорного воздействия на человека в современном обществе. Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г.), а сам автор О.В. Абрамова заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.4. Биохимия и 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв составили:

Ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Доцент, доктор биологических наук (специальность 03.00.13 – физиология)

e-mail: ingapoletaeva@mail.ru
телефон: +7-903 2925902



Полетаева Инга Игоревна

Профессор кафедры биохимии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Член-корреспондент РАН, профессор, доктор биологических наук (специальность 03.00.04 – биохимия)

e-mail: nbgusev@mail.ru
телефон: +7 (495) 939-2747



Гусев Николай Борисович

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Абрамовой Ольги Вячеславовны на тему «Активность нейромедиаторных систем и

особенности поведенческого фенотипа у крыс с опытом ультразвукового пренатального стресса», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.4. Биохимия и 3.3.3. Патологическая физиология, заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», протокол № 12 от 23 ноября 2023г.

Заведующий кафедрой высшей нервной деятельности Биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», профессор, доктор биологических наук



Латанов Александр Васильевич

Подпись Латанова А.В., Полетаевой И.И. и Гусева Н.Б. заверяю. Ученый секретарь биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»



Петрова Елена Вячеславовна

«24» ноября 2023 года

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ имени М.В. Ломоносова). Ректор - академик РАН, профессор, доктор физико-математических наук Садовничий Виктор Антонович (119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, E-mail: info@rector.msu.ru, Телефон: +7 (495) 939-10-00, www.msu.ru).

