

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертационную работу Мартюшевой Анны Сергеевны «Возрастные и половые особенности физиологических показателей у крыс после пренатального стресса», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных**

**Актуальность исследования.** Актуальность представленной диссертационной работы имеет два аспекта. Первый аспект - биомедицинский, связанный с выявлением основных закономерностей отрицательного влияния пренатального стресса и экстремальных внешних воздействий на физиологические показатели у потомства животных. Второй аспект – теоретический, определяется расширением знаний о физиологических механизмах, лежащих в основе формирования негативных последствий внутриутробного стресса у млекопитающих в разные периоды постнатального онтогенеза, а также новые экспериментальные факты, иллюстрирующие половые и возрастные различия в характере изменений метаболических и иммунологических параметров, во многом взаимосвязанных с показателями поведения – двигательной и исследовательской активностью, а также уровнем тревожности – после пренатального стрессорного воздействия.

Принципиально, что подобным работам имеют фундаментальный характер и создают необходимые предпосылки для дальнейших фармакологических исследований, направленных на создание средств коррекции и профилактики.

**Научная новизна исследования.** А.С. Мартюшевой впервые исследовались взаимосвязи между показателями поведения в различных тестах, параметрами интенсивности метаболизма и иммунными функциями. Автором показана возможность прогнозирования и коррекции последствий после стрессорных воздействий во время гестации. Новые полученные данные также могут быть применены при планировании мероприятий по мониторингу состоя-

ния здоровья детей в период раннего детства и в подростковом возрасте.

**Достоверность и обоснованность результатов исследования.** Обоснованность и достоверность выводов диссертационного исследования А.С. Мартюшевой достигнуты благодаря применению адекватных методов исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам, а также анализу и обобщению большого объема научных данных, полученных на репрезентативных выборках экспериментальных животных.

**Практическая и теоретическая значимость работы.** Полученные автором в ходе исследования данные расширяют имеющиеся теоретические представления о физиологических механизмах, лежащих в основе формирования отрицательных последствий материнского стресса у млекопитающих в разных возрастных периодах. А.С. Мартюшевой представлены новые факты, иллюстрирующие половые и возрастные различия в характере изменений интенсивности обменных процессов, а также иммунологических параметров, которые во многом взаимосвязаны с показателями поведения после воздействия пренатального стресса. Необходимо отметить, что в работе впервые выявлены некоторые особенности взаимосвязей между изученными физиологическими показателями у потомства мужского и женского пола на разных этапах постнатального онтогенеза после пренатального стрессорного воздействия с 10-го по 16-й день беременности материнской особи. Результаты данной работы, включающей в себя комплексный анализ показателей поведения, а также метаболических и иммунных параметров, перспективны в плане разработки новых методов и подходов к предупреждению развития негативных последствий пренатального стресса. Материалы исследования целесообразно использовать в курсе преподавания нормальной и патологической физиологии.

**Объем и структура работы.** Диссертация Анны Сергеевны Мартюшевой изложена на 164 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру, которая включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и их обсуждение, выводы, список сокращений, список литературы. Список литературы содержит 322 источника,

из них 154 отечественных и 168 зарубежных.

**Общая характеристика работы.** Раздел «введение» содержит информацию об актуальности исследования, о цели и задачах, необходимых для ее достижения. Отражены новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы. Обоснована степень достоверности результатов исследования, приведен список апробаций и публикаций по теме диссертационной работы.

Обзор литературы освещает все основные направления представленного исследования, а именно: проведен анализ большого объема современной информации, где излагаются основные достижения отечественной и зарубежной науки в области изучения физиологии стресса, включая нейрогуморальные механизмы при стрессорных нагрузках. Очень подробно рассмотрены нейроиммуноэндокринные взаимодействия при стрессорных реакциях, в частности уделено особое внимание роли цитокинов, описаны сложившиеся представления о физиологических процессах, происходящих в онтогенезе животных. В обзоре литературы рассмотрены некоторые особенности внутриутробного развития, в частности описаны критические периоды развития плода у крыс. Автором описано влияние стрессорных воздействий на систему «мать-плод», а также приведены общие принципы действия влияния различного вида пренатального стресса на организм потомства.

В главе «материалы и методы исследования» диссертационной работы дается подробное описание условия содержания животных, дизайн эксперимента, описана экспериментальная модель стрессорного воздействия. Описаны тесты, с помощью которых изучалось поведение животных, методы анализа обменных процессов и определения концентрации цитокинов в сыворотке крови. Приведены методы статистической обработки данных.

В главе «результаты исследования» описаны данные, полученные в ходе экспериментальной работы. Представлены результаты, выявленные в поведенческих тестах в разные периоды постнатального онтогенеза после внутриутробного стрессорного воздействия. Приведены результаты интенсивности

метаболизма и концентрации цитокинов в сыворотке крови. Продемонстрирован анализ корреляционных взаимосвязей показателей поведения, уровня цитокинов в крови и параметров интенсивности обменных процессов после внутриутробного стрессорного воздействия у крыс в разные периоды постнатального онтогенеза. Существенно, что в конце каждого подраздела приводится краткое резюме о результатах проведенного анализа данных. Работа иллюстрирована таблицами, рисунками, позволяющими получить более полное представление о проведенной работе.

Обсуждение полученных результатов отражает анализ имеющихся в литературе данных по задачам исследования. Диссертантом приводятся примеры из проводимых ранее работ различных исследователей и сопоставления их с полученными собственными результатами.

#### **Замечания и вопросы по диссертации.**

1. Почему в исследовании были выбраны именно эти сроки регистрации показателей: 21-е, 30-е и 60-е сутки постнатального онтогенеза? Возможно, следовало бы включить также наиболее ранние периоды постнатального онтогенеза?
2. Важнейшим показателем состояния новорожденного потомства являются сроки становления безусловных рефлексов, почему эти показатели не были оценены в работе?
3. В какой мере полученные экспериментальные данные могут быть транслированы на человека?
4. Хорошо известно, что животные разных линий по разному реагируют на стресс, почему Вы выбрали именно крыс Вистар?

Приведенные вопросы имеют уточняющий характер и не умаляют научной значимости диссертационного исследования автора.

## Заключение

Диссертационная работа Анны Сергеевны Мартюшевой на тему «Возрастные и половые особенности физиологических показателей у крыс после пренатального стресса» является законченной научно-квалификационной работой содержащей решение научно-практической задачи по проблеме исследования пренатального стресса и его влияния на физиологические показатели в разные периоды постнатального онтогенеза у животных разного пола.

По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в нов. ред. постановления Правительства РФ от 18.03.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Мартюшева Анна Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник  
лаборатории лекарственной токсикологии  
отдела лекарственной токсикологии  
ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова»  
125315, Москва, ул. Балтийская, 8.  
Электронная почта: addurnev@mail.ru

Дурнев Андрей Дмитриевич

Подпись член-корреспондента РАН Дурнева А.Д. заверяю.

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова»  
канд. биол. наук

05.09.2023



Крайнева В.А.