

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Г.И. Холовой

«ВЛИЯНИЕ СТРЕССА ОТЦА НА ПОВЕДЕНИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОТОМКОВ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных

Диссертационная работа Г.И. Холовой выполнена в рамках решения проблемы изучения влияния стрессирования отцов до зачатия потомства на соматические показатели, гормональные изменения, поведение и память у их половозрелых потомков с учетом пола. Эта физиологическая и патофизиологическая проблема привлекает к себе всё больше внимания, так как уровень стрессирования в современном обществе растет, а накопленные данные свидетельствуют о том, что стресс у отца оказывает существенное влияние на функционирование центральной нервной системы потомства. Эпигенетическое наследование рассматривается как один из потенциальных механизмов передачи такого влияния. Однако вопросов пока больше, чем ответов: не ясно, зависят ли последствия стрессирования отца от характера перенесенного им стресса, сходно ли влияние стресса отца на проявления нарушений нервной системы и стресс-реактивность у потомства разного пола, какие механизмы, связанные с функционированием нейроэндокринной системы, могут лежать в основе такого влияния. Эти вопросы затронуты в диссертационном исследовании Г.И. Холовой, что определяет его несомненную актуальность.

Работа выполнена с использованием двух экспериментальных моделей стресса: половозрелых крыс мужского пола подвергали стрессированию либо в парадигме «стресс-рестресс» (способ моделирования посттравматического стресс-расстройства у животных), либо в парадигме «выученная беспомощность» (способ моделирования депрессивно-подобного состояния). Заслуживает особого внимания то, что до введения крыс в размножение диссертант контролировал базальный уровень кортикостерона в крови стрессированных животных, изменение которого должны были быть противоположно направлены у крыс, отреагировавших на воздействие стресса в выбранных парадигмах и соответствовать посттравматическому стресс-расстройству или депрессивному состоянию. Такой подход позволил отобрать в эксперимент именно тех крыс, у которых стресс вызывал ожидаемый гормональный ответ.

Для решения сформулированных в исследовании задач Г.И. Холова применила адекватные методы оценки репродуктивной функции самцов-отцов, а также оценки соматического развития потомства, их поведенческого фенотипа по эмоционально-мотивационным показателям, ассоциативной памяти и памяти «распознавания нового объекта». Проведен иммуноферментный анализ уровня половых стероидов в крови у потомства, дана оценка базальной и стресс-реактивности гипофизарно-адренокортикальной системы (ГАС), а также её чувствительности к сигналам отрицательной обратной связи по изменению уровня кортикостерона в крови, проведен иммуногистохимический анализ экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в структурах мозга, которые во многом определяют базальную и стрессорную реактивность ГАС. Методом ПЦР в режиме реального времени оценена экспрессия генов, кодирующих инсулиноподобный фактор роста 2 и его рецептор 2-го типа, в структурах мозга потомства стрессированных отцов. Выбор диссертантом оценки экспрессии генов инсулиноподобного фактора роста 2 – белкового гормона – и его рецептора обоснован и интересен не только тем, что данный фактор роста регулирует многие клеточные процессы, а транскрипты почти исключительно происходят от отцовской аллели, но и накапливающимися данными о важной роли этого фактора в процессах нейропротекции, обучения и памяти. Примененные методы статистического анализа результатов соответствуют требованиям доказательной биомедицины. Высокий научно-методический уровень работы дает основание говорить о надежности полученных данных и сделанных выводов.

К основным результатам диссертационной работы Г.И. Холовой относятся убедительные экспериментальные свидетельства того, что у потомков обоего пола от самцов, которых подвергали стрессу в парадигме «стресс-рестресс» по сравнению со стрессом в парадигме «выученной беспомощности», в большей мере были нарушены соматическое развитие (снижение веса в раннем онтогенезе), поведенческий фенотип (снижение ориентировочно-исследовательской активности, повышение тревожности и выраженности депрессивно-подобного поведения),

процессы выработки и угашения реакции пассивного избегания, а также память «распознавания нового объекта». По ряду показателей эти нарушения у потомков мужского пола были выражены сильнее, чем у потомков женского пола. Диссертанту удалось показать, что нарушения активности ГАС у потомков самцов-отцов, стрессированных с использованием обеих парадигм, сопровождалось изменениями уровня глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и медиальной префронтальной коре, однако эффект зависел от пола потомков. Стрессирование самцов-отцов в парадигме «стресс-рестресс» сопровождалось снижением экспрессии гена, кодирующего инсулиноподобный фактор роста 2, но не гена, кодирующего его рецептор, в гиппокампе и неокортексе, причем только у потомков мужского пола. По совокупности, эти факты являются новым свидетельством в пользу необходимости поиска половых различий в физиологических механизмах ответа на воздействие неблагоприятных факторов с целью разработки подходов к эффективному купированию негативных последствий таких воздействий.

В диссертационном исследовании показано более значительное влияние стресса в парадигме «стресс-рестресс» на показатели сперматогенеза у самцов, однако снижение уровня тестостерона у самих стрессированных самцов, подвергнутых стрессу с применением каждой из выбранных парадигм, также как у их потомков мужского пола было схожим. Эти факты акцентируют внимание на необходимости учета влияния стрессирования потенциальных отцов не только на их репродуктивное здоровье, но и на репродуктивное здоровье их потомков-самцов.

Анализируя полученные данные, диссертант приходит к обоснованному заключению о том, что именно длительность и интенсивность стрессирующего воздействия, которому подвергается самец-отец, а не уровень кортикостерона в крови в период сперматогенеза может быть основным фактором, влияющим на физиологические функции потомков.

Полученные данные приоритетны. Выводы соответствуют полученным экспериментальным данным. Принципиальных замечаний по работе нет.

Результаты работы полно отражены в научных публикациях, в том числе в пяти статьях, опубликованных в отечественных журналах, входящих в международные базы данных и перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, а также в восьми иных изданиях. Результаты работы представлены научной общественности на международных и всероссийских научных конференциях с международным участием.

На основании автореферата можно заключить, что диссертационное исследование Г.И. Холовой «Влияние стресса отца на поведение и гормональные функции потомков: экспериментальное исследование» по своему научно-методическому уровню, новизне и значимости полученных результатов является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи изучения влияния стресса самцов-отцов до зачатия потомства на поведение, память и гормональные механизмы, обеспечивающие реализацию высшей нервной деятельности, у потомков обоего пола. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Доктор биологических наук,
главный научный сотрудник лаб. общей патологии нервной системы
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Крупина Наталия Александровна

25 сентября 2023 г.

Контактные данные:

Тел.: +7(917)550-21-55; e-mail: krupina-na@yandex.ru

Адрес места работы: 125315 Москва, Балтийская ул., д.8. Тел.: +7-499-151-1756

