



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

**«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)**

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022

тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iemspb.ru; <https://iemspb.ru>

“13” 09 2023

№ 424-19/07-21

УТВЕРЖДАЮ

И. о. директора

Федерального государственного

бюджетного научного учреждения

«Институт экспериментальной медицины»

Д. М. И., проф.

С. Б. Шевченко

«13» сентября 2023 г.



Отзыв

ведущей организации

на диссертацию

Холовой Гулрухсор Исхокджоновны

**«Влияние стресса отца на поведение и гормональные функции потомков:
экспериментальное исследование»,**

**представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных**

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими
отраслями науки**

Стресс — комплекс неспецифических реакций организма, развивающихся в результате воздействия на него чрезвычайных по силе физических или психических нагрузок. Пути реализации стресс-реакций сложны и многообразны, но она всегда сопровождается мобилизацией пластических ресурсов и интенсификацией энергетического обмена, в том числе за счёт снижения функциональной активности репродуктивной системы. Гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система кратковременно снижает репродуктивную активность на уровне центрального и периферического звеньев регуляции, подавляя секрецию гонадолиберина,

лютеинизирующего гормона, эстрадиола. В условиях дистресса возможен срыв компенсаторных реакций, сопровождающийся пролонгированным снижением секреции половых гормонов, что повышает уязвимость репродуктивной системы. Таким образом, воздействие стрессовых факторов изменяет работу нервной, эндокринной и иммунной систем, нарушает эпигенетический статус, что, в свою очередь, может быть основой трансгенерационного наследования снижения адаптивных ресурсов организма и проявляется в увеличении предрасположенности потомства к расстройствам широкого спектра. Полученные в последнее десятилетие данные свидетельствуют о дифференцированном влиянии стресса отца или матери на поведение, работу памяти и гормональные функции их потомков. Однако в работах по изучению влияния стресса на потомство преимущественно рассматриваются последствия материнского стресса, экспериментальных исследований, посвящённых сравнению влияния различных типов стресса на потомство стрессированных отцов, ранее не проводилось. В связи с этим диссертационная работа Г. И. Холовой, направленная на выявление влияния экспериментального аналога посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) или депрессии самцов крыс на функциональное состояние их половозрелых потомков, имеет особую актуальность и представляет большой научный интерес.

Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ Лаборатории нейроэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук, где традиционно проводятся исследования механизмов регуляции ответа центральной нервной системы на действие стресс-факторов.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В работе рассмотрено дифференциальное влияние ПТСР-подобного и депрессивноподобного состояния самцов крыс – отцов на состояние их репродуктивной системы и развитие их потомков. Впервые показано, что ПТСР-подобное состояние самцов-отцов оказывает более значимое влияние на состояние репродуктивной системы и сперматогенез по сравнению с депрессивноподобным состоянием, а также вызывает более выраженные изменения соматического развития, поведения и работы памяти у потомков. Автором впервые продемонстрировано, что нарушения активности гипофизарно-адренокортиkalной системы потомков самцов крыс с ПТСР-подобным состоянием сопровождаются изменением содержания глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и медиальной префронтальной коре и снижением экспрессии *IGF2* в гиппокампе и неокортексе, а депрессивноподобное состояние самцов-отцов не влияет ни на работу памяти, ни на экспрессию *IGF2*.

Обоснованность основных научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

При выполнении диссертационного исследования для изучения влияния экспериментального аналога ПТСР или депрессии самцов крыс на поведение, работу памяти и гормональные функции их половозрелых потомков автором был использован широкий спектр современных методов физиологии и биохимии. Применённые методы исследования, объём полученных экспериментальных данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а выводы и положения, выносимые на защиту, — обоснованными.

При проработке темы исследования автором использовано большое число современных литературных источников, на основании которых проведено доскональное изучение избранной научной проблемы.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Ценность диссертационного исследования Г. И. Холовой заключается в комплексном анализе вклада различных типов стресса отца в формирование нарушений поведения, работы памяти и гормональных функций у его потомков. Полученные автором данные о фактор-специфичном вовлечении гена *IGF2* в формирование нарушений работы памяти могут служить основой для разработки новых персонализированных методических подходов, основанных на включении в схемы терапии когнитивных расстройств препаратов, влияющих на уровень инсулиноподобного фактора роста 2-го типа. Научная значимость исследования обусловливается описанным в работе потенциальным механизмом развития нарушений ориентированно-исследовательской активности, тревожности, работы памяти и гормональных функций у потомков отцов, страдающих ПТСР.

Характеристика диссертационной работы

Текст диссертации построен по традиционному плану, содержит раздел «Введение», главы «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов исследования», а также разделы «Заключение», «Выводы» и «Список литературы». Список использованных литературных источников включает 267 ссылок. Диссертация изложена на 151 странице, результаты проиллюстрированы 24 рисунками и 4 таблицами.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, в нём отражены все необходимые для понимания результатов диссертационного исследования данные: подробно описаны современные представления о стрессе, представлены данные последних лет о роли гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокортиkalной системы в стрессовом ответе. Автор уделяет особое внимание описанию строения и механизмов регуляции функций мужской половой системы, организации гипоталамо-гипофизарно-семенниковой системы. В отдельной подглаве Г. И. Холова описывает современные подходы к моделированию ПТСР и депрессии на лабораторных животных.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно изложен план всех экспериментов, приведено описание использованных методов анализа поведения, лабораторных методов исследования, методов математической статистики. Использованные автором методы адекватны поставленным задачам.

В главе «Результаты исследования» подробно описаны результаты экспериментов по выявлению изменения репродуктивных функций самцов крыс при моделировании ПТСР или депрессии, приведены данные о содержании стероидных гормонов в крови таких животных. Автором представлены все необходимые данные, демонстрирующие деструктивное влияние ПТСР-подобного и депрессивноподобного состояния самца-отца на физиологические функции потомков. Все результаты изложены логично, снабжены иллюстрациями высокого качества.

Обсуждение полученных результатов и анализ итогов работы выполнены на высочайшем уровне.

Раздел «Заключение» содержит обобщающее описание всех полученных результатов с обсуждением перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Выводы и положения, выносимые на защиту, следуют из результатов проведённых экспериментов и полностью соответствуют поставленным задачам.

Содержание автореферата соответствует основным разделам диссертации, позволяет получить полное представление об объёме выполненных работ, дизайн исследований, его актуальности и научной новизне, степени достоверности полученных результатов, теоретическом и практическом значении выполненного исследования.

Подтверждение опубликования результатов диссертации в научных изданиях

Научные положения диссертационной работы Г. И. Холовой полностью отражены в 5 публикациях в журналах из списка ВАК и 8 публикациях в иных изданиях и материалах научных конференций.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Г. И. Холовой могут быть использованы при преподавании курсов лекций по физиологии в учреждениях Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, а также могут быть основанием для включения определения уровня тревожности у будущих отцов в список необходимых исследований при планировании семьи.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационному исследованию нет. Однако в ходе ознакомления с материалами диссертации возникли следующие вопросы, требующие пояснений и уточнений.

1. В работе показано снижение содержания кортикостерона и тестостерона у самцов с ПТСР-подобным состоянием, тогда как у самцов с депрессивноподобным состоянием отмечается повышение уровня кортикостерона, сопровождающееся также сниженным уровнем тестостерона. Как, судя по собственным данным или данным других авторов, будут изменяться уровень холестерола и активность ферментов его метаболизма в одном и другом случаях?
2. Существуют ли фармакологические препараты на основе инсулиноподобного фактора роста 2-го типа или препараты, стимулирующие его продукцию?
3. Каковы фенотипические проявления снижения количества глюокортикоидных рецепторов в поле CA1 гиппокампа?

Все приведённые вопросы не затрагивают сущности работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертация Гулрухсор Исхокджоновны Холовой на тему: «Влияние стресса отца на поведение и гормональные функции потомков: экспериментальное исследование», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных», является законченной самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится

решение крупной научной проблемы в области физиологии, состоящей в выявлении негативного влияния ПТСР-подобного состояния самцов крыс – отцов на состояние их репродуктивной системы и на соматическое развитие, поведение и работу памяти их потомства, что имеет большое значение для физиологии и медицины.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Гулрухсор Исхокджоновны Холовой полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), а автор диссертации заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Отзыв составлен зав. Лабораторией нейрохимии Физиологического отдела им. И. П. Павлова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ») д. б. н. доц. М. Н. Карпенко и н. с. Лаборатории психофизиологии эмоций Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ» к. м. н. Г. В. Безнимым.

Отзыв на диссертацию Г. И. Холовой рассмотрен, обсужден и одобрен на заседании Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ» (Протокол заседания № 204 от 11 сентября 2023 г.).

Зав. Лабораторией нейрохимии
Физиологического отдела им. И. П. Павлова
ФГБНУ «ИЭМ»
д. б. н., доц.

М. Н. Карпенко

Н. с. Лаборатории психофизиологии эмоций
Физиологического отдела им. И. П. Павлова
ФГБНУ «ИЭМ»
к. м. н.

Г. В. Безнин

Учёный секретарь ФГБНУ «ИЭМ»
к. м. н., доц.

Е. М. Углева



197022, Российской Федерации, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, лит. Е

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины», Физиологический отдел им. И. П. Павлова

+7 812 234-94-75 • mnkarpenko@mail.ru • beznin.gv@iemspb.ru