

«Утверждаю»

Проректор – начальник Управления научной политики

МГУ имени М.В.Ломоносова

 А.А.Федянин

_____ 2022 г.



ведущей организации на диссертационную работу Брошевицкой Надежды Дмитриевны на тему: «Влияние раннего провоспалительного стресса на тревожно-депрессивное, социальное и оборонительное поведение крыс разного пола», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных».

В большой по объему и очень информативной работе Н.Д. Брошевицкой затронуты вопросы и влияния постнатального провоспалительного стресса, вызванного инъекциями липополисахарида (ЛПС) новорожденным детенышам крыс, и проблема отдаленных эффектов раннего воздействия.

Актуальность работы. Исследование нейрофизиологических механизмов состояний тревожности и страха является практически важной проблемой патофизиологии и психиатрии, в связи с чем экспериментальное исследование этой проблемы весьма актуально. Полученная информация может способствовать разработке новых терапевтических подходов к коррекции таких состояний. Существуют также клинические данные о наличии половых различий в частоте возникновения этих заболеваний, что также делает актуальными данные, полученные в данной диссертационной работе.

Поскольку механизмы формирования повышенного уровня фобий и тревожных состояний требуют экспериментального изучения, настоящая работа, в которой подробно проанализированы последствия для взрослого организма крыс (как самцов, так и самок), имеет важное значение для разработки новых подходов к терапии отдаленных патологических последствий ранних воздействий на развивающийся мозг.

В диссертации впервые показано, что ранний провоспалительный стресс усиливает внутривидовую межсамцовую агрессию и выраженность социального доминирования, возрастание которого коррелирует с высоким уровнем цитокина ИЛ-1бета. На модели условного рефлекса пассивного избегания и оборонительного условного рефлекса впервые продемонстрированы нарушения поведения взрослых животных после раннего провоспалительного воздействия введением ЛПС.

Теоретическая значимость работы Брошевицкой - это расширение современных представлений о влиянии раннего вредоносного воздействия (конкретно - провоспалительного стресса после введения ЛПС) на поведение

животных разного пола, а также о влиянии разных условий содержания взрослых животных экспериментальных и контрольных групп (изоляция, «обогащение среды») на поведение.

Таким образом, целью настоящей работы была оценка эффектов раннего введения ЛПС на тревожно-депрессивное и социальное поведение, а также на оборонительные условные рефлексы и нейроэндокринную реактивность у взрослых крыс разного пола. Можно утверждать, что задачи, поставленные перед автором для достижения данной цели, успешно выполнены.

Достоверность полученных данных определяется не только большим объемом экспериментального материала (244 экспериментальных животных), но также применением современных компьютерных программ обработки данных и автоматизированных экспериментальных установок с видеорегистрацией поведения. Методы статистической обработки данных с привлечением сертифицированных статистических программ адекватны поставленным в работе задачам и использованы корректно.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и иллюстрирована 34 рисунками, построена по традиционному плану (введение, обзор литературы, методика, изложение результатов экспериментов с обсуждением полученных данных, заключение, выводы, список цитированной литературы, включающий 267 источников).

Большой экспериментальный материал, полученный Н.Д. Брошевицкой, включает в себя данные по влиянию введения ЛПС на 3-й и 5-й дни жизни на поведение и ряд биохимических показателей (уровень кортикостерона, цитокины) как у самцов, так и у самок крыс разных групп в более поздних возрастных интервалах. В батарее тестов оценивались проявления страха, тревоги и склонности к депрессии, выраженность социальных контактов, способность к обучению оборонительным реакциям. Полученные данные позволили также оценить влияние условий содержания экспериментальных (введение ЛПС) и контрольных животных (введение физиологического раствора и интактные) при социальной изоляции и при содержании в «обогащенных» условиях. Как вводная часть работы, оценивающая актуальность темы работы, так и обзор литературы по теме работы показывают, что автор очень хорошо владеет этим материалом и смогла осветить огромный массив литературных данных. Следует отметить и умение автора критически сопоставлять данные литературы с данными, полученными в ходе работы над диссертационной темой. Изложение экспериментальных данных, полученных автором, логично и четко структурировано, что облегчает знакомство с большим фактически материалом диссертации.

Автор показала, что у самцов более четко, чем у самок обнаруживаются отдаленные эффекты раннего неблагоприятного воздействия (например, усиление агрессивности, социального доминирования и социальных взаимодействий). По данным серий с обучением крыс условной реакции избегания (в трех вариантах экспериментов) автор заключает, что ранний провоспалительный стресс способствует формированию пассивно-оборонительной (но не активно-оборонительной) стратегии поведения. Интересно и важно, что эти данные можно было сопоставить с уровнем интерлейкина-1 β , а это показывает пер-

спективность дальнейших исследований в этой области. Ранний провоспалительный стресс делает крыс (и самцов в большей степени) более подверженными дополнительному негативному воздействию социальной изоляции. В то же время, положительное влияние «обогащенных» условий содержания сказывается на таких животных слабее, чем на контрольных. Важная особенность отдаленных эффектов раннего введения ЛПС, показанная в работе, - это достоверное проявление их в возрасте 1 мес., и значительно менее выраженный эффект, а во многих случаях и его отсутствие, в возрасте 3 мес. Эти результаты могут стать важной отправной точкой дальнейших исследований, поскольку предполагают включение компенсаторных механизмов, возможно, основанных на эпигенетических феноменах (Lahiri et al. *Mol. Psych.* 2009, v.14, 992–1003).

Массив экспериментальных данных, полученных при выполнении диссертационной работы, позволяет заключить, что работа Н.Д. Брошевицкой является законченным исследованием. Обсуждение значимости полученных данных, заключение и выводы обоснованы, что свидетельствует о том, что работа полностью соответствует требованиям к кандидатским диссертациям. Содержание статей и тезисов выступлений автора на научных конференциях полностью отражают содержание диссертационной работы соискателя.

Большая экспериментальная работа, результаты которой представлены в диссертации Н.Д. Брошевицкой, естественно, не свободна от недостатков. Следует отметить, что и в обзоре литературы, и в обсуждении данных автор уделяет мало внимания роли генетических различий в оценке отдаленных последствий неонатальных воздействий – например, данные Р. Ландграфа были получены на мышах и крысах специально селекционированных линий. Данные по межлинейным различиям в проявлениях тревожности и других показателей поведения у крыс Римских линий (селекционированных на разную обучаемость реакции активного избегания) не приводятся, хотя они важны для понимания проблемы в целом. Замечания касаются также ряда методических моментов. В частности, возможного дифференциального влияния процедуры хэндлинга (взятия животных в руки), которое хотя и трудно поддается количественной оценке, но влияние которого может различаться у самцов и самок, а также у животных экспериментальных и контрольных групп. Вызывает удивление суждение автора о том, что разделение пометов (на ЛПС и контрольные группы) делали с целью ослабить «влияние генетического фактора», который в данной конфигурации эксперимента практически невозможно оценить, поскольку крысы Вистар – аутбредная популяция. Можно заметить, что данные по крысам Вистар, полученные в работах разных авторов, следует сравнивать между собой с большей осторожностью, поскольку крысы Вистар, полученные из разных питомников, нередко значительно различаются по «фоновому» поведению. В работе также не указано, как содержались подвергавшиеся социальной изоляции животные - содержали ли их в отдельном помещении или вместе с общей популяцией в виварии. Известно, что обонятельные контакты грызунов (наиболее важные в их социальной коммуникации) можно контролировать только при содержании «изолянтов» в отдельном помещении. В таблицах, отражающих массив экспериментальных данных, «прочерк свидетельствовал о статистически незначимом влиянии фактора», однако строгость изложения фактического материала требо-

вала бы внесения соответствующих цифровых показателей. Очевидно, однако, что отмеченные недочеты не снижают общей высоко положительной оценки работы Н.Д. Брошевицкой. Содержание автореферата диссертации Н.Д. Брошевицкой соответствует основным положениям диссертации.

Данные, полученные в диссертационной работе Н.Д. Брошевицкой следует использовать в лекционных курсах по нейрофизиологии в МГУ имени М.В. Ломоносова, в Санкт-Петербургском и Новосибирском университетах, а также при написании статей и учебных пособий по влиянию иммунных процессов на развитие нервной системы и поведения.

Таким образом, диссертация Брошевицкой Надежды Дмитриевны на тему: «Влияние раннего провоспалительного стресса на тревожно-депрессивное, социальное и оборонительное поведение крыс разного пола» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи влияния ранних провоспалительных воздействий на поведение самцов и самок животных разного возраста. Эта работа имеет значение для развития физиологии высшей нервной деятельности в части роли иммунной системы в становлении поведения. Содержание работы и полученные результаты соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Брошевицкая Надежда Дмитриевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Отзыв составлен доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова И.И. Полетаевой, рассмотрен и утвержден на заседании кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, протокол № 7 от « 17 » октября 2022 г.

Заведующий кафедрой

Ведущий научный сотрудник



А.В. Латанов

И.И. Полетаевой

