

ОТЗЫВ

официального оппонента Хлебниковой Надежды Николаевны
на диссертацию Казаковой Татьяны Витальевны

«Закономерности формирования метаболического и элементного гомеостаза, поведенческих и когнитивных функций потомства при пренатальном воздействии марганца (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных» (биологические науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Т.В. Казаковой выполнено в рамках фундаментальной медико-биологической проблемы изучения влияния хронического стресса, обусловленного воздействием аверсивных факторов внешней среды (в частности, интоксикации тяжелыми металлами), на метаболизм и физиологические функции организма, репродуктивное здоровье и отсроченные проявления химического пренатального стресса в последующих поколениях. Интерес медиков и биологов к этой теме обусловлен растущим антропогенным загрязнением окружающей среды, в том числе, токсичными металлами, наиболее опасными из которых, по данным ВОЗ, являются свинец, кадмий, ртуть и мышьяк. Марганца (Mn) в этом списке нет, и это одна из причин значительно меньшей изученности эффектов избыточных концентраций данного биоэлемента на организм млекопитающих в целом и на организм человека в частности. С другой стороны, Mn относится к основным металлам, которые необходимы для реализации целого ряда биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность клеток и протекание многих физиологических процессов в организме. Обычного рациона питания достаточно для удовлетворения потребности в Mn, а Mn-гомеостаз жестко регулируется метаболическими механизмами. Последствия дефицита Mn для здоровья человека довольно полно охарактеризованы, тогда как оценке воздействия избыточных уровней Mn уделяется гораздо меньше внимания. Между тем развитие индустриального производства, крупных агропромышленных комплексов, разветвленной транспортной сети приводит к изменению циклов тяжелых металлов, в т.ч., Mn, и накоплению его в почве, воде, воздухе. В России по данным Росприроднадзора (2023 г.) предельно допустимая концентрация Mn в Волге превышена более, чем в 40 раз, что связывают с деятельностью нефтеперерабатывающих предприятий; в реке Омь этот показатель больше нормы в 80 раз, правда, это превышение имеет природное происхождение. В почве избыток Mn обнаружен не только в Оренбургской, но и в Кемеровской, Свердловской и ряде других областей. Показано, что у лиц, производственных циклов, связанных с повышенной концентрацией Mn развиваются нарушения, связанные с накоплением этого металла в организме: патологии сердечно-сосудистой и эндокринной системы, токсические поражения нервной системы и др. Риску Mn-интоксикации подвергаются также широкие слои населения, проживающего в районах с неблагоприятной экологической обстановкой. При этом эффекты умеренных, нетоксичных доз Mn, постоянно поступающих в организм с пищей и водой до сих пор остаются малоизученными. Эпидемиологические исследования последних лет позволяют предположить, что поступление в организм высоких доз Mn связано с нарушением репродуктивного здоровья, исходами родов, а также влияет на развитие плода. В настоящее время не вызывает сомнения, что средовые факторы раннего онтогенеза, начиная с внутриутробного периода, могут отражаться на состоянии физического и психического здоровья индивида на протяжении дальнейшей жизни. Однако конкретные механизмы воздействия токсичных веществ в утробе матери остаются под вопросом. Этические соображения в исследованиях с участием людей не позволяют полностью понять фенотипические изменения, происходящие у конкретного человека, и то, как его здоровье ухудшается в краткосрочной или долгосрочной перспективе. В связи с этим

необходимо проведение доклинических исследований на животных. В работе Т.В. Казаковой была поставлена цель изучить закономерности формирования метаболического и элементного гомеостаза, поведенческих и когнитивных функций материнского организма и потомства на фоне воздействия Мп в пре- и гестационный периоды. что, с учетом вышеприведенных сведений, свидетельствует о несомненной актуальности данного диссертационного исследования.

Общая характеристика диссертации, её завершенность

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, главу, посвященную организации исследования и описанию использованных методик, три главы с описанием результатов исследования, обсуждение полученных данных, заключение и выводы. В конце работы приведен список цитируемой литературы, содержащий 380 источников (из них 120 – это отечественные работы), что, во-первых, свидетельствует о детальном знакомстве автора с историей проблемы и состоянием разработанности темы на текущий момент в мировой науке; во-вторых, показывает осведомленность автора в вопросе о достижениях российских ученых в этой области. Следует отметить, что более трети цитируемых работ опубликованы в последние 5 лет. Работа изложена на 190 страницах. Материал хорошо иллюстрирован: диссертация содержит 33 рисунка, часть из которых носит обобщающий характер, 21 таблицу и 5 приложений со справочной информацией. Следует, однако, отметить, что некоторые рисунки дублируют результаты, представленные в таблицах, а подписи к рисункам и примечания к таблицам не всегда достаточно подробные.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность исследования, оценивает степень разработанности проблемы и, исходя из этого, четко обозначает цель исследования и ставит задачи, отражающие этапы ее достижения. Лаконично сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы занимает 30 страниц и состоит из пяти подразделов, в которых представлен системно-биологический анализ физиологической роли Мп в организме человека и животных. Автор приводит сведения о физико-химических свойствах и распространенности элемента и его соединений в неживой природе и в биологических системах. Эти свойства определяют роль Мп в биохимических и физиологических процессах организма. В первую очередь, речь идет об основных функциях Мп-содержащих металлоферментов – супероксидсмутазы, аргиназы, пируваткарбоксылазы и глутаминсинтетазы. Автор акцентирует внимание на роли этих ферментов в процессах формирования, созревания и функционирования нервной системы; также отмечается нейропротективное действие ферментов и рассматривается возможность их использования в качестве биомаркеров Мп-статуса организма. Дефицит Мп встречается относительно редко и приводит к серьезным патологиям. Поступление в организм избыточных, хотя и не токсичных доз Мп наблюдается все чаще среди жителей районов с неблагоприятной экологической обстановкой. Высокие уровни Мп длительно сохраняются в почве и воде, включаются в пищевые цепи, оказывая неблагоприятное влияние на все слои населения вследствие хронического воздействия. Исходя из этих сведений, автор обосновывает выбранный в исследовании алиментарный путь поступления Мп в организм. В последнем подразделе обзора рассматриваются негативные последствия накопления Мп для функционального состояния организма в целом, и для нервной системы, в частности. Автор приводит современные данные о нейродегенеративных процессах в ЦНС и связанных с ними нарушениях двигательных и когнитивных функций у широкого круга лиц в областях с неблагоприятной по Мп эпидемиологической ситуацией. При этом пренатальное воздействие Мп является наиболее опасным вследствие несформированности адаптационных механизмов у плода. Развивающаяся нервная система в этот период особенно уязвима к действию токсиканта. Проникновение Мп в организм плода определяется состоянием плаценты, барьерная функция которой, в свою

очередь, нарушается под воздействием избытка Mn. Результатом аверсивного вмешательства в процесс развития плода являются дисфункциональные изменения метаболических процессов и работы многих систем органов (в том числе, мозга) на более поздних стадиях постнатального развития. Рассматривается гипотеза о том, что накопление Mn в некоторых участках коры мозга и подкорковых структурах приводит к развитию окислительного стресса и нейровоспаления, нарушению работы нейромедиаторных систем и возникновению предрасположенности к психоневрологическим заболеваниям. Однако молекулярные и клеточные механизмы токсического действия Mn на нервную систему еще до конца не изучены, что и побудило автора взяться за исследование этой проблемы.

В целом, обзор достаточно полно знакомит читателя с современным уровнем развития проблемы и освещает малоизученные аспекты темы. Обширный фактический материал, представленный в данной главе, свидетельствует о хорошей научно-теоретической подготовке диссертанта.

Как следует из раздела «Организация и методы исследования», дизайн экспериментальной части был детально продуман, использовались адекватные «классические» методики для определения нарушений поведения – «Открытое поле» для характеристики локомоторной и исследовательской активности, «Темно-светлая камера» для оценки тревожноподобного поведения и «Водный лабиринт Моррисона» для изучения когнитивных функций (пространственного обучения и памяти). Определение морфологических и биохимических показателей крови проводилось с помощью современных анализаторов, для оценки содержания Mn-зависимых ферментов, ацетилхолинэстеразы и белка S100b автор использовал иммуноферментный анализ, а для определения валового содержания и химических форм элементов - методы высокоэффективной жидкостной хроматографии, гель-фильтрационной хроматографии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Корректное использование методик подтверждает высокую научно-квалификационную подготовку диссертанта. Методики в работе не всегда изложены достаточно подробно, поэтому к их описанию имеется ряд замечаний и уточняющих вопросов непринципиального характера (см. ниже).

Результаты экспериментов и их обсуждение изложены на 80 страницах и содержат данные, свидетельствующие о том, что накопление Mn, независимо от способа поступления токсиканта в организм – перорально или через плаценту, негативно влияло на физиологические показатели и психоэмоциональную деятельность, нарушало углеводный, липидный и белковый обмен, приводило к дисбалансу химических элементов в сыворотке крови и в коре мозга. Интересно, что некоторые изменения оцениваемых показателей были однонаправленными, тогда как другие параметры изменялись разнонаправленно у взрослых самок, получавших Mn с пищей, и у потомков мужского пола, подвергавшихся воздействию Mn внутриутробно. Ряд негативных эффектов избыточного Mn сохранялся у потомков второго поколения, хотя и проявлялся в значительно меньшей степени. Корреляционный анализ выявил некоторые зависимости между уровнем химических элементов в разных тканях и морфобиохимическими показателями крови. Особо отмечена возможная клиническая значимость ассоциаций между уровнем элементов сыворотки крови и коры головного мозга (в частности Mg и Cu), благодаря которым можно судить о состоянии минерального обмена последнего и прогнозировать вероятность развития заболеваний ЦНС в дальнейшей жизни. Обсуждая полученные результаты, автор сопоставляет собственные данные с данными других исследователей, изучавших влияние длительного воздействия субтоксических доз Mn на организм взрослых самок и двух последующих поколений самцов, высказывает гипотезы о возможных патофизиологических механизмах наблюдаемых фенотипических нарушений и рассматривает возможность использования сдвигов некоторых гематологических и биохимических показателей в качестве биомаркеров заболеваний, связанных с накоплением Mn в организме.

Завершается диссертация обоснованными выводами, отражающими основное содержание работы в полном соответствии с поставленными задачами. Имеются также практические рекомендации для женщин фертильного возраста, проживающих в районах с высокой экологической нагрузкой, с целью своевременной профилактики дисэлементозов и сохранения репродуктивного здоровья, предотвращения гестационных осложнений и нарушений развития у потомства. Указаны перспективы будущего направления исследований по поиску способов пре- и постнатальной диагностики и коррекции негативных последствий воздействия токсичных веществ. Текст написан хорошим литературным языком, практически без опечаток, читается легко и с интересом.

Научная новизна

В диссертационной работе Т.В. Казаковой разработана и запатентована новая модель энцефалопатии у потомства, обусловленная воздействием субтоксичных доз Mn на материнский организм в период физиологической беременности. В лонгитюдном эксперименте получены приоритетные данные о негативном влиянии избыточного количества Mn на метаболизм, элементный гомеостаз, физиологические характеристики и поведение самок крыс, получавших Mn перорально в прегестационный период, а также двух поколений потомков мужского пола: первое поколение подвергалось воздействию Mn внутриутробно, что рассматривается как пренатальный химический стресс; самцы второго поколения не испытывали Mn нагрузки, и наблюдаемые у них нарушения, вероятно, связаны с эпигенетическими изменениями.

Показано, что у животных всех опытных групп ухудшались показатели физического состояния. У самок, получавших Mn с пищей, снижался вес тела, и нарушалась репродуктивная функция – плодовитость, сроки беременности (увеличивалось число детенышей в помете, их вес был меньше, и рождались они раньше, чем в контрольной группе). У потомков первого поколения наблюдали задержку физического развития. Во втором поколении нарушения физического развития были минимальными и прослеживались только в неонатальном периоде. Также выявлено, что Mn, независимо от способа введения, оказывает гепатотоксическое действие, что может влиять на снижение функции фетоплацентарного и гематоэнцефалического барьера и способствовать накоплению Mn в тканях.

Получены интересные данные, свидетельствующие о том, что выявленные нарушения поведения были противоположными у самок, получавших избыток Mn перорально, и у самцов в первом поколении, подвергавшихся пренатальному Mn-стрессу: у самок снижалась двигательная активность и повышалась тревожность, у потомков развивался гиперактивный фенотип (повышение локомоторной и исследовательской активности на фоне сниженной тревожности). Эффекты Mn на упомянутые показатели у потомков второго поколения были значительно менее выражены. Получены новые доказательства снижения когнитивных функций под влиянием Mn. У крыс всех опытных групп ухудшались пространственное обучение и память.

Выявлены новые факты, свидетельствующие о том, что Mn нарушал углеводный, липидный и белковый обмен у крыс всех опытных групп. Результаты, получены в ходе гематологического, биохимического и элементного анализа состояния системы крови. Обращает на себя внимание тот факт, что изменение уровня холестерина и триглицеридов (повышение), а также уровня белка (снижение) было однонаправленным у самок, получавших Mn с пищей, и у самцов-потомков опытных групп, тогда как уровень глюкозы изменялся разнонаправленно – повышался при пероральном поступлении Mn, и снижался в случае пренатальной Mn нагрузки. Впервые показано, что на фоне избыточного поступления Mn в организм в сыворотке крови крыс опытных групп увеличивалось содержание аргиназы, а у самок, кроме того, повышался уровень супероксиддисмутазы.

Автор приводит новые доказательства того, что избыток Mn влияет на показатели сыворотки крови, которые рассматриваются в качестве возможных маркеров функционального состояния нервной системы. Пренатальное поступление Mn в организм приводило к повышению уровня ацетилхолинэстеразы у самцов первого поколения. У взрослых самок и у самцов второго поколения наблюдали повышение уровня белка S100B1 – индикатора нейротоксического воздействия.

Впервые получены детальные характеристики элементного статуса крыс в условиях Mn нагрузки. Выявлен дисбаланс химических элементов в сыворотке крови: повышение валового содержания Mn и снижение концентрации K, Mg и Fe. Кроме того, при пероральном поступлении Mn у самок снижался уровень Ca, Cu и Fe, а у самцов первого и второго поколения – уровень Zn. Автор также приводит данные об элементном гомеостазе коры мозга и отмечает, что пероральное введение Mn сопровождалось накоплением Mn, Pb, Hg и Sr на фоне снижения содержания Fe и I, а пренатальное воздействие Mn приводило к снижению уровней Fe, Co, Se и Mg. У самцов второго поколения снижался только уровень Fe.

Весьма перспективными представляются установленные закономерности распределения металл-лигандных форм Mn в условиях повышенного уровня данного металла в организме. Воздействие Mn на самок крыс в пре- и гестационном периодах приводило к снижению адаптационно-функциональных резервов материнского организма и потомства первого поколения за счет повышенного образования низкомолекулярной фракции Mn, способствующей избыточному накоплению данного металла в коре головного мозга.

Научно-практическая значимость

Диссертационное исследование Т.В. Казаковой расширяет современные представления о стресс-потенцирующем воздействии Mn на материнский организм и на организм потомков мужского пола двух последующих поколений. Используемая в работе модель перорального поступления субтоксичных доз Mn в организм самок в гестационный период позволяет оценить их адаптационно-компенсационные ресурсы и дает возможность изучения механизмов непосредственного воздействия Mn на течение и исход беременности. Модель также может служить для исследования отдаленных последствий аверсивного воздействия токсикантов в период внутриутробного развития, в частности, механизмов, способствующих формированию адаптивных и дезадаптивных фенотипов потомства. Такой подход предполагает различные модификации и перспективен для применения в лабораторной практике моделирования психопатологических и соматических нарушений в научно-исследовательских институтах соответствующего профиля.

Значимыми представляются результаты, свидетельствующие об изменении метаболических показателей, развитии дисэлементозов и перераспределении Mn-лигандных комплексов в сыворотке крови у материнских особей, получавших избыточные дозы Mn с пищей, и потомков первой и второй линии. На основании этих результатов можно рекомендовать проведение оценки сывороточного уровня низкомолекулярной фракции Mn в условиях стресс-потенцирующего антропогенного загрязнения среды обитания в качестве предиктора накопления металла в головном мозге, и как следствие, развития Mn-зависимых неврологических расстройств.

Исследование Т.В. Казаковой вносит существенный вклад в развитие представлений о роли Mn в формировании стойких нарушений элементного гомеостаза, и ассоциированных с ними изменений физиологических характеристик и поведения у фертильных самок и внутриутробно стрессированного потомства, что способствует более глубокому пониманию патогенеза такого рода нарушений. Результаты диссертационной работы Т.В. Казаковой перспективны для разработки профилактических мероприятий по

снижению негативных последствий гестационного химического стресса, а также методов коррекции отдаленных последствий пренатального стресса.

Кроме того, результаты исследования могут быть использованы в лекционных курсах и на практических занятиях в преподавании медико-биологических дисциплин, что апробировано в учебном процессе на химико-биологическом факультете ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН» и в работе лаборатории металломики Института биоэлементологии.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты получены в четко спланированном исследовании на достаточных выборках животных (80 половозрелых самок и 80 потомков мужского пола в двух поколениях). Используются адекватные тесты для оценки выбранных аспектов поведения, позволяющие судить о нарушениях локомоторной и исследовательской активности, уровня тревожности и когнитивных функций у животных, подвергнутых непосредственному действию избыточных доз Mn и внутриутробному окислительному стрессу, индуцированному хронической Mn интоксикацией. Применение современных методов анализа метаболических процессов и показателей функциональной активности, морфологических и биохимических характеристик крови, а также биоэлементного статуса этих животных дает возможность выдвинуть гипотезы о возможных механизмах стойких нарушений соматических и психических процессов в условиях Mn нагрузки. Статистическая обработка данных выполнена с применением современных методов биометрики, включая корреляционный анализ, что позволяет корректно интерпретировать результаты и обобщать полученные данные. Итоги работы не вызывают сомнений, научные положения и выводы имеют высокую степень достоверности и обоснованности.

Полнота публикаций диссертационного исследования

По результатам исследования опубликовано 19 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях (K1, K2), рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных», и 6 публикаций в приравненных к ним журналах, индексируемых в Scopus и WoS: В 6 статьях Т.В. Казакова является первым автором. Автор имеет зарегистрированный патент на способ моделирования энцефалопатии у потомства при воздействии нетоксичных доз марганца в пренатальный период. Результаты работы обсуждались на нескольких научно-практических конференциях и съездах (как всероссийских, так и с международным участием). Автореферат полно отражает содержание диссертационной работы, положения диссертации и оформлен в соответствии с существующими требованиями.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных возражений по диссертационному исследованию нет. В тексте встречаются неточности, неудачные стилистические обороты, не снижающие ценность представленной работы. При ознакомлении с экспериментальной частью работы возникли следующие вопросы и замечания, имеющие, главным образом, уточняющий или дискуссионный характер:

1. Для моделирования нейротоксических эффектов Mn в работе использовали пероральный (с пищей) путь поступления субтоксических количеств металла в организм, весьма характерный для широких слоев населения, проживающих в экологически неблагоприятных районах. Согласно приведенным расчётам, выбранная автором доза, вызывает у крыс накопление Mn в тканях в пределах увеличения концентрации элемента в мозге, наблюдаемых у людей с Mn отравлениями, что свидетельствует о трансляционной

релевантности разработанной автором модели. Однако из описания методики неясно, каким образом готовили корм с высоким содержанием Mn: самостоятельно добавляли соли Mn в стандартный корм (каким образом?) или на стадии изготовления на производстве? Как определяли точное количество Mn, поступившего в организм животного: ежедневно взвешивали корм? Делали ли поправку на вес животного, возможное снижение аппетита и т.д.?

2. Как следует из описания теста «открытое поле», для оценки исследовательского поведения фиксировали вертикальную и норковую активность. Однако данные приведены только по заглядыванию в отверстия, хотя указанные характеристики поведения не всегда изменяются однонаправленно [Tissen I, Kurbanov R, Hohlov K, Proshin S, Lebedev A, Bagaturiya G, Shabanov P. Ox1r antagonist sb408124 action and extrahypothalamic crf in rats after psychotraumatic exposure. Georgian Med News. 2019;(290):127-131]. Интерпретация «дырочкового теста», в отличие от стоек, не так однозначна: некоторые авторы указывают на возможную связь норковой активности с уровнем тревожности [Himanshu; Dharmila; Sarkar D; Nutan. A Review of Behavioral Tests to Evaluate Different Types of Anxiety and Anti-anxiety Effects. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2020 Aug 31;18(3):341-351. doi: 10.9758/cpn.2020.18.3.34; Pisula W, Modlinska K, Goncikowska K, Chrzanowska A. Can the Hole-Board Test Predict a Rat's Exploratory Behavior in a Free-Exploration Test? Animals (Basel). 2021 Apr 9;11(4):1068. doi: 10.3390/ani11041068]. *Что можно сказать об изменении вертикальной активности у животных под воздействием Mn? Есть ли корреляции между стойками и заглядыванием в отверстия? В итоге, насколько корректно этот показатель отражает именно исследовательскую активность?*

В качестве рекомендации для будущих исследований: в современных работах длительность тестирования в ОП не менее 10 мин.

3. Поведение в черно-белой камере зависит от освещенности в отсеках [Himanshu; Dharmila; Sarkar D; Nutan. A Review of Behavioral Tests to Evaluate Different Types of Anxiety and Anti-anxiety Effects. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2020 Aug 31;18(3):341-351. doi: 10.9758/cpn.2020.18.3.34]. Уместно было бы привести параметры освещенности отсеков. Также следовало бы дать определение «выглядываний», поскольку это не общепринятый показатель.

4. В современной литературе довольно много работ посвящено различиям в восприимчивости к тяжелым металлам (таким как ртуть, свинец) в зависимости от пола, хотя исследований полоспецифических особенностей накопления и нейротоксического действия Mn сравнительно немного [Ijomone OM, Iroegbu JD, Morcillo P, Ayodele AJ, Ijomone OK, Bornhorst J, Schwerdtle T, Aschner M. Sex-dependent metal accumulation and immunoexpression of Hsp70 and Nrf2 in rats brain following manganese exposure. Environ Toxicol. 2022 Sep;37(9):2167-2177. doi: 10.1002/tox.23583]. В диссертационном исследовании приведены результаты влияния Mn, поступающего с пищей, на взрослых самок, свидетельствующие о нарушении репродуктивной функции, поведения, когнитивной деятельности и элементного гомеостаза. Очень интересным представляется, с одной стороны, сравнение, например, фертильности и других показателей у матерей и потомков женского пола; с другой стороны, сравнение нейротоксичности Mn у потомства разного пола. К сожалению, автор не приводит сведения о влиянии пренатального действия Mn на самок, хотя пометы были смешанные, и, возможно, до спаривания проводились измерения каких-либо характеристик у самок первого и второго поколения, не включенные в диссертацию? *Какие сведения об этом имеются в литературе?*

5. Поиск биохимических и физиологических маркеров, свидетельствующих о нарушении адаптации (или, напротив, о расширении адаптивных возможностей) к аверсивным факторам внешней среды, в том числе к действию токсичных металлов, является актуальной задачей в условиях антропогенной трансформации биосферы, вызванной увеличением техногенных потоков различных загрязнителей. *Можно ли считать изменение содержания в крови аргиназы, Mn-зависимой супероксиддисмутазы и*

нейроспецифического белка S100B специфичными индикаторами воздействия на организм соединений Mn? Другие экотоксиканты, по Вашему мнению, могут вызвать отклонения в содержании данных показателей?

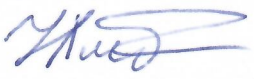
Высказанные замечания не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования и не снижают его значимости

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Казаковой Татьяны Витальевны «Закономерности формирования метаболического и элементного гомеостаза, поведенческих и когнитивных функций потомства при пренатальном воздействии марганца (экспериментальное исследование)» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи в области физиологии человека и животных, а именно изучения особенностей поведения, метаболизма и элементного статуса самок крыс, подвергнутых непосредственному действию избыточного количества Mn в пре- и гестационный периоды; молодых самцов первого поколения, перенесших пренатальный химический стресс, и самцов второго поколения, у которых нарушения опосредуются эпигенетическими механизмами. По актуальности темы, методологическому уровню, объему выполненных автором исследований, новизне полученных данных и их научно-практической значимости, обоснованности научных положений и выводов опубликованным результатам диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции от 25.01.2024 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных» (биологические науки).

Официальный оппонент

доктор биологических наук (специальность: 14.03.03 – патологическая физиология),
ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

«10» сентября 2024 г.  Хлебникова Надежда Николаевна

Контактные данные: Тел.: +7(926)348-80-90 e-mail: nanikh@yandex.ru
Адрес места работы: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8, ФГБНУ «НИИОПП»
Тел. рабочий: +7 499 151-1756 e-mail рабочий: niiopp@mail.ru

Подпись д.б.н. Н.Н. Хлебниковой заверяю

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
кандидат медицинских наук

«10» сентября 2024 г.  Кожевникова Елена Николаевна

