

«УТВЕРЖДАЮ»
Зам. директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института
физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук
д.б.н. Мошонкина Т.Р.

« 17 » 3 2025г.

ОТЗЫВ
ведущей организации
на диссертационную работу Хоцкиной Анны Станиславовны
«Влияние иммунизации, полового опыта и репродуктивного успеха самцов
мышей на химический состав и сигнальные свойства их мочи»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных

Актуальность темы исследования

Половой отбор, способный обеспечивать развитие и закрепление разных признаков организма, является одной из мощных движущих сил эволюции, важен для регуляции популяционных процессов. Конкурентные условия существования способствовали формированию специализированных способов привлечения особей противоположного пола, зависящих от многих факторов, - иерархического положения, иммунного статуса организма, генотипа и других, что в условиях свободного выбора полового партнера повышает адаптивные возможности и жизнеспособность потомков. Важную роль во взаимодействии у грызунов выполняют механизмы хемокоммуникации и ольфакторные факторы, позволяющие различать особенности социального и иммунного статуса, генотипические особенности особей противоположного пола в пределах одного вида. Выявлен и хорошо изучен целый ряд физиологических эффектов феромонального действия компонентов мочи самцов, - влияние на скорость полового созревания, длительность эстрального цикла, выживание эмбрионов у самок и др. Однако недостаточно информации об аттрактивных для самок химических компонентах мочи самцов, связанных с их репродуктивной активностью, состоянием иммунной системы и определяющих предпочтение

партнера для успешного спаривания и получения потомства. Сказанное выше определяет цель и задачи работы А.С. Хоцкиной, заключающиеся в изучении химических компонентов и аттрактивных свойств мочи самцов, различающихся по функциональному состоянию и репродуктивным способностям, для особей противоположного пола у мышей двух стандартных лабораторных линий C57BL/6 и BALB/c.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Исследование А.С. Хоцкиной расширяет представления о химическом составе мочи самцов мышей двух линий, имеющих разный половой опыт и репродуктивный успех, состояние иммунной системы, а также соотношении химических компонентов, их сочетания с аттрактивными для самок свойствами, влияющими на выбор и предпочтение полового партнера.

Выявлены индивидуальные особенности ольфакторных сигналов, определяемые соотношением разных компонентов мочи, что позволяет различать самцов с разной эффективностью спаривания, количественными и морфофизиологическими показателями потомства.

Теоретическая и практическая значимость результатов, полученных автором диссертации, рекомендации по использованию результатов и выводов

Диссертационная работа А.С. Хоцкиной вносит вклад в исследование ольфакторных механизмов полового отбора, имеющих важное значение для регуляции численности популяции и популяционных процессов у грызунов. У самцов мышей выявлены изменения в химическом составе мочи, определяющие ее феромональные свойства и связанные с половым опытом и фертильностью, активацией иммунной системы. В последнем случае выявлена генотипспецифичность.

Полученные результаты могут иметь практическую значимость при разведении лабораторных грызунов, сохранении линий, важных для использования в качестве моделей в биомедицинских исследованиях.

Вряд ли можно транслировать представленные результаты на человека, у которого механизмы обоняния не играют столь значительной роли, тем более «для управляемого повышения рождаемости...».

Теоретические выводы исследования могут быть использованы в курсах лекций для студентов биологических и ветеринарных специальностей ВУЗов.

Структура, краткое содержание и общая оценка диссертационной работы

Диссертационная работа Хоцкиной А.С. общим объемом 142 страницы построена по традиционному плану и включает следующие разделы: Введение (с.6), Обзор литературы (39 с.), Материал и методы исследования (8 с.), Результаты (56 с.), Обсуждение результатов (10 с.), Выводы (1 с.), Заключение (2 с.), Список сокращений (1 с.). Список использованной литературы (257 источников). Результаты хорошо проиллюстрированы, представлены в 14 таблицах и на 39 рисунках.

Экспериментальные исследования, достоверность которых не вызывает сомнения, в основном выполнены лично автором.

Во введении представлено обоснование актуальности темы диссертационной работы, ее теоретическая и практическая значимость, научная новизна, сформулированы цель и задачи исследования, изложены основные использованные методы, приведены положения, выносимые на защиту, указаны конференции, на которых были доложены результаты работы и список публикаций по теме диссертации (2 статьи, 3 тезисов).

Встречаются некорректные утверждения. В подразделе «Актуальность темы» автор указывает, что "в привлекательность особи вносит существенный вклад ... набор генов ...". Набор генов у всех особей одного вида (не считая полоспецифичных различий) одинаков, может отличаться только состав аллелей одних и тех же генов. Также некорректно употребление слэнга- "конспецифики", верно- «особи одного вида». В формулировке первой задачи напрашивается указание на то, как автор предполагает оценивать «привлекательность» мочи, каким методом.

Обзор литературы состоит из семи разделов. В первом автор рассматривает вопросы, связанные с предпочтением при выборе полового партнера у разных видов животных, как одной из форм полового отбора. При прочтении осталось непонятным, что имеет в виду автор в утверждении на с.11

: «Наиболее удачным ...будет ... позволяющий разнообразить собственный генетический материал партнер»?

Далее автор описывает известные факты о влиянии самцов на развитие потомков, сопоставлении полового выбора с половым предпочтением и роли в нем хемокоммуникации, ее механизмы, химический состав мочи, компоненты и источники хемосигналов. Достаточно подробно проанализированы автором сведения о компонентах мочи, составляющих запах, - состав белковых фракций и низкомолекулярные соединения. Отдельный раздел посвящен известным методам регистрации реакций на запахи у мышей.

В тексте встречается целый ряд неудачных выражений. Например, как можно трактовать следующее утверждение : «Половое предпочтение чаще всего оценивается по времени, проведенному рядом с данной особью или **ее визуальными, акустическими** или хемосигналами.» Кто с кем и с чем проводит время?

Глава «Материал и методы» не содержит отдельного раздела «Материал», с обоснованием выбора линий, а начинается с описания содержания животных. Обоснование выбора линий представлено в конце работы при обсуждении результатов, и только тогда становится ясно, что линии различаются по типу иммунного реагирования и чувствительности к ольфакторным стимулам, и это является основанием для выбора среди других известных лабораторных линий.

В следующем разделе описаны схемы экспериментов и экспериментальные процедуры, однако собственно схемы экспериментов не представлены. Далее приведено описание используемых в работе методов, включая статистические. При прочтении раздела возник ряд вопросов, которые требуют пояснения:

1. При содержании по 2-5 животных (всех или только указанных?) плотность содержания возрастает более, чем в 2 раза. Как это учитывали?
2. Почему выбран возраст животных 1.5-2 мес, подходит ли такой возраст для оценки "репродуктивного успеха" животного в соответствии с четвертой задачей?
3. Нет данных о выровненности возраста и веса животных (например, 42 ± 1 день; 22 ± 2 г). Скорее всего, в случае шестинедельного возраста, речь идет только о первых скрещиваниях.

4. На каком основании выбран трехдневный срок для адаптации самцов и однодневный для самок перед "ольфакторным" тестированием?
5. Как проводили эвтаназию и necropsию у самцов и у самок?
6. Как проводили ольфакторное тестирование (одиночное и парное)?
7. Почему фотография клетки с "парным" тестом не подписана? Не видно, где размещен второй образец относительно первого, на каком расстоянии?
8. Как чистили "тестовую" клетку между предъявлениями разным животным?

Глава «Результаты» хорошо структурирована и состоит из 2-х основных разделов, иллюстрирована большим количеством таблиц и рисунков. В первом разделе представлен анализ летучих соединений мочи у самцов мышей двух исследуемых линий, а также оценка их физиологического и репродуктивного статуса. Во втором разделе представлены результаты оценки поведенческих реакций самок при обследовании образцов мочи самцов с разным функциональным и иммунным статусом. Полученные результаты обоснованы и достоверны.

Однако, есть вопросы к оформлению результатов.

1. В таблицах отсутствует расшифровка обозначений (например, в табл.1 - «ВУ», «Z» «р»? В остальных - «F» ,«р»?).
2. Нет обозначения осей на рис.6. На рис.7 в подписях нет расшифровки «ЛОС» и «KLH».
3. Какие единицы изменения использовала автор («шт.»?!) для оценки «количества подходов» (на рис.13, 16,19,22,25,28,34). Количественные параметры движений измеряют просто в единицах.
4. Неудачное обозначение количества эмбрионов на рис. 31,32,33- «эмбрионов меньше/больше медианы». Какой медианы и как ее вычисляли, где представлены эти значения?
5. Что такое - усредненная масса эмбрионов и усредненная масса их плацент? («В итоге каждый самец был охарактеризован количеством покрытых самок (0, 1, 2), количеством фертильных покрытий (число самок с живыми эмбрионами), количеством эмбрионов и **усредненным значением их массы и массы их плацент**»)?.

В качестве положительного следует отметить, - каждый раздел главы завершается обобщением полученных данных, что облегчает восприятие большого объема результатов.

В главе «Обсуждение» А.С. Хоцкина обобщает полученные данные в контексте данных литературы в соответствии с логикой представления результатов исследования. Уровень обсуждения результатов в сопоставлении с известными из литературы фактами отражает компетентность автора.

Выводы (6) резюмируют основные результаты диссертации.

Автореферат построен по стандартной схеме, отражает содержание диссертации, иллюстрации демонстрируют результаты работы.

Публикации по теме диссертации

Результаты работы опубликованы в двух научных статьях в «Журнале эволюционной биохимии и физиологии» (входит в «Белый список» (4-ый уровень) и в список ВАК по специальности 1.5.5.- физиология человека и животных) , а также представлены на трех научных конференциях (тезисы докладов опубликованы). Публикации автора отражают содержание работы.

Диссертационная работа А.С. Хоцкиной «Влияние иммунизации, полового опыта и репродуктивного успеха самцов мышей на химический состав и сигнальные свойства их мочи», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных является законченным научным исследованием, в основе которого лежит актуальная экспериментальная работа, выполненная на хорошем научном и методическом уровне. Автор получила результаты, свидетельствующие об особенностях отражения репродуктивного потенциала, иммунологического статуса и генотипических особенностей самцов в химических компонентах их мочи, при восприятии которых формируется ольфакторное предпочтение у самок, что значимо при выборе полового партнера. Замечания к оформлению работы не снижают научной ценности полученных результатов и сделанных выводов.

Выводы обоснованы, результаты опубликованы в 2-х статьях и обсуждены на конференциях.

Таким образом, по содержанию, актуальности, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Хоцкина Анна Станиславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Отзыв обсужден и одобрен на расширенном заседании лаборатории генетики высшей нервной деятельности с представителями Отдела физиологии и патологии высшей нервной деятельности ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН 26 февраля 2025 года.

Отзыв составила директор ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, главный научный сотрудник лаборатории генетики высшей нервной деятельности ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, д.б.н. Дюжикова Наталья Алековна (специальность 03.03.01- физиология), e-mail: dvuzhikova@infran.ru, тел.: +79214399623

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук (ИФ РАН)

Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6,

Тел.: 8(812)3280701, 8(812)3281301,
8(813)7072501

Веб-сайт: <http://www.infran.ru>

E-mail: Pavlov.institute@infran.ru

Директор ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Главный научный сотрудник
лаб. генетики высшей нервной деятельности
ФГБУН Института физиологии
им. И.П. Павлова РАН

д.б.н. Дюжикова Н.А.

Подпись Дюжиковой Н А. заверяю

