

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Петри Наталии Дмитриевны
на тему: «Формирование лево-правого организатора в нормальном
развитии *X. laevis* и под воздействием ингибитора форминов»
по специальности 1.5.23 – биология развития, эмбриология

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Петри Наталии Дмитриевны лежит в русле многосторонних исследований биологического морфогенеза на кафедре эмбриологии МГУ, которые инициировал и возглавлял Лев Владимирович Белоусов. Это направление уже широко признано как актуальное и перспективное, охватывающее изучение эмбриональных организаторов и молекулярных морфогенов, специфицирующих осевой план строения, симметрию и асимметрию развивающегося организма, а также механобиологию и биологическую самоорганизацию.

Уже поэтому несомненна актуальность темы диссертационного исследования Петри Наталии Дмитриевны, посвященного выявлению молекулярно-генетической «разметки» лево-правой асимметрии и пространственно-временной динамики становления такой асимметрии у развивающегося зародыша шпорцевой лягушки. Для проверки гипотезы роли форминов в раннем становлении асимметрии у *Xenopus laevis* было прослежено влияние ингибирования форминов на лево-правую асимметрию зародыша. Таким образом, актуальность проблематики данного исследования обусловлена необходимостью восполнить пробелы в понимании закономерностей, сроков и механизмов спецификации и становления лево-правой асимметрии у шпорцевой лягушки и встроить полученные новые данные в более широкий современный контекст представлений о симметрии/асимметрии

билатеральных животных. Анализ представленного диссертационного исследования Н.Д. Петри позволяет сделать вывод, что цель научно-квалификационного исследования успешно достигнута.

Научная новизна

В диссертационном исследовании Н.Д. Петри впервые получены детальные пространственно-временные карты экспрессии ряда ключевых генов в лево-правом организаторе и прослежены последовательные изменения морфологии его поверхности. Исследование влияния ингибирования форминов на проявления асимметрии у шпорцевой лягушки подтверждает ключевую роль лево-правого организатора в установлении асимметрии у амфибий. Впервые показано, что морфологическое выделение боковых сенсорных зон организатора совпадает с началом экспрессии в них специфических молекулярных маркеров. Сходство генетических основ, молекулярных механизмов установления лево-правой асимметрии и расположения асимметричных органов у амфибий и млекопитающих позволяет проводить параллели с заболеваниями человека, зависящими от асимметрии тела, и использовать шпорцевую лягушку как потенциальный объект биомедицинских экспериментов.

Научная и практическая значимость

Научно-теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования Наталии Дмитриевны Петри состоит в том, что полученные ею результаты расширяют в сравнительно-эволюционном аспекте понимание общих закономерностей и особенностей преобразований и динамики функциональной активности лево-правого организатора лягушки. Работа представляет

перспективную основу для дальнейшего углубленного экспериментального исследования молекулярно-генетических основ морфогенеза лево-правой асимметрии организма животных, по крайней мере, вторичноротых. Шпорцевая лягушка потенциально может послужить также экспериментальным объектом в биомедицинских исследованиях.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Достоверность полученных результатов обеспечивается корректным применением современных молекулярных методов и протоколов исследования, адекватным статистическим анализом полученных данных, а также публикациями результатов в рецензируемых научных журналах. Обоснованность основных научных положений, заключений и выводов диссертационного исследования Н.Д. Петри базируется на широком рассмотрении и обобщении литературных данных, ясной постановке цели и задач работы, релевантности примененных современных методов исследования. Материалы диссертационной работы опубликованы в рецензируемых журналах и были представлены на нескольких научных конференциях. Автореферат в сжатом виде отражает основные разделы диссертации. Диссертационная работа Н.Д. Петри по обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверности и новизне полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Структура диссертации

Диссертационная работа Н.Д. Петри построена по достаточно традиционной схеме, материал изложен последовательно, обстоятельно и логично. Текст диссертации соответствует установленным правилам научного цитирования, библиографические ссылки оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ. Во введении убедительно обоснована актуальность диссертационной работы, ясно сформулированы ее цели и задачи. В обзоре литературных данных представлено современное состояние исследований становления лево-правой асимметрии. В полной мере отражены экспериментальные данные мировой науки и сведения о клеточных и молекулярно-генетических механизмах, опосредующих становление лево-правой асимметрии в развитии *Xenopus laevis*, других исследованных позвоночных животных, а также некоторых представителей беспозвоночных.

Для достижения поставленной цели Наталия Дмитриевна использовала современные методические подходы экспериментальной эмбриологии, микроскопической техники и молекулярной биологии. В частности, использовано флуоресцентное окрашивание фибриллярного актина и тубулина, для молекулярной гибридизации *in situ* проведен синтез антисмысловых РНК-зондов.

Методический раздел диссертации вместе с главой о результатах многообразных, тщательно проведенных экспериментов полностью убеждают в новизне, современности и адекватности поставленным задачам методов, примененных Н.Д. Петри. Такой подход позволил автору диссертации получить много новых экспериментальных данных.

Результаты диссертационной работы обладают высокой степенью достоверности. Проведены серии независимых научных экспериментов, включающие в себя необходимое число экспериментальных точек и

повторностей, а также необходимое число экспериментальных животных. Полученные данные были обработаны с помощью статистического анализа с использованием адекватных критериев. Обсуждение полученных данных полное, строгое и логичное.

По материалам работы опубликованы 3 печатные работы (две из них с соавторами, но первым автором стоит Petri N.) в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ имени М.В. Ломоносова и индексируемых WoS и RSCI: статья Петри Н.Д. без соавторов в журнале *Онтогенез* (2020), который переводится как *Russian Journal of Developmental Biology*; статья в журнале *Plos one*. (2022) и статья в журнале *Developmental Dynamics* (2024), а также тезисы нескольких российских и международных конференций.

Наталии Дмитриевне Петри принадлежит основная роль в формулировке целей и задач исследования, подготовке и проведении экспериментов, статистической обработке данных, подготовке публикаций по теме исследования и апробации материалов диссертации.

Научная новизна, актуальность и значимость работы, представляющей собой законченное научное исследование, несомненны. Диссертационная работа характеризуется четким, ясным изложением и достаточно полным обсуждением полученных результатов. Н.Д. Петри освоила и применила сложный комплекс методик, хорошо владеет материалом и проблематикой исследования. Ее диссертация, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по актуальности темы, методическому уровню, объему проведенных исследований и полученных данных, их научной новизне и значимости является завершенным научным исследованием, выполненным на высоком современном уровне.

Замечания и вопросы

При общей высокой оценке научной-квалификационной работы Н.Д. Петри и практическом отсутствии критических замечаний к тексту, иллюстрациям и списку цитированной литературы отмечу некоторое, весьма относительное и спорное, упущение. При упомянутой в начале отзыва широте научного поиска и теоретизирования на кафедре эмбриологии, последовательное и логичное обсуждение данных, проведенное Наталией Дмитриевной, ограничено молекулярно-генетическими основами морфогенеза право-левой асимметрии и морфологическими преобразованиями организатора. Например, на рисунке 1.1. (стр. 12) приведена «схема биохимического сигнального каскада Nodal, инициирующего асимметричное развитие левой стороны тела эмбриона мыши». Но возникновение лево-правой асимметрии тела большинства изученных позвоночных инициируется не сигнальной системой Nodal, а направлением потока воды, создаваемым вращением ресничек центральной области организатора, что хорошо известно Н.Д. Петри. На стр. 15 диссертации даже сообщается о гипотезе асимметрично направленного потока как ключевого события, определяющего развитие лево-правой асимметрии позвоночных с соответствующей ссылкой. Однако, ключевая роль векторизованного потока воды как чисто физического фактора, оказавшегося триггером асимметрии морфогенеза, выпала из смыслового контекста диссертации. Тем самым была упущена возможность концептуальной интеграции механобиологии и становления лево-правой асимметрии организма в стиле обобщений Л.В. Белоусова. Это упущение (которое можно счесть и мнимым) никоим образом не умаляет актуальность, новизну и значимость диссертационного исследования.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам

подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.23 – «Биология развития, эмбриология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Петри Наталия Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.23– «Биология развития, эмбриология».

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор,
ведущий научный сотрудник лаборатории экологии и морфологии
морских беспозвоночных
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова
Российской Академии Наук»

Исаева Валерия Васильевна

Контактные данные:

тел.: +7 (915) 023-87-12, e-mail: vv_isaeva@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защита диссертация:

03.00.11 – «Эмбриология, гистология и цитология»

Адрес места работы:

119071, Москва, Ленинский пр., д. 33,
ИПЭЭ им. А.Н. Северцова РАН, экологии и морфологии
беспозвоночных.

Тел.: +7 (499) 135-18-78; e-mail: vv_isaeva@mail.ru

Подпись сотрудника ИПЭЭ им. А.Н. Северцова РАН
В.В. Исаевой удостоверяю: