

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Фроловой Вероники Сергеевны
на тему: «Морфофункциональная организация серотонинергической
системы в ооцитах и ранних эмбрионах мыши»
по специальности 1.5.23 – Биология развития, эмбриология

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа В.С. Фроловой посвящена одной из фундаментальных и одновременно клинически значимых проблем современной биологии развития – роли нейротрансмиттеров (в частности, серотонина) в регуляции ранних этапов эмбриогенеза млекопитающих.

Несмотря на полувековую историю изучения эволюционно древних функций биогенных аминов, до настоящего времени отсутствовало целостное представление о функциональной значимости серотонинергической системы в оогенезе и на доимплантационных стадиях развития. Особую остроту проблеме придает широкое применение в клинической практике антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина СИОЗС и ингибиторов моноаминоксидазы ИМАО), влияние которых на эмбриональное развитие остается недостаточно изученным.

Автором впервые проведен комплексный анализ не только экспрессии, но и пространственной локализации, а также функциональной активности ключевых компонентов серотониновой системы от рецепторов до ферментов синтеза и деградации. Это позволило выйти за рамки описательных исследований и предложить новые механизмы регуляции эмбрионального гомеостаза, включая эпигенетическое серотонилирование гистонов.

Научная новизна результатов исследования

Работа содержит несколько принципиально новых результатов, расширяющих фундаментальные представления о биологии раннего развития:

1. Впервые доказана способность доимплантационных эмбрионов мыши к эндогенному синтезу серотонина *de novo* через фермент DDC. Показан компенсаторный характер этого синтеза при блокаде мембранного захвата, что свидетельствует о метаболической автономности эмбриона.

2. Впервые детально охарактеризован рецепторный спектр (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{5A}, 5-HT₇) на белковом уровне с выявлением стадий-специфичной кортикальной динамики. Это меняет представление о серотонине как исключительно материнском сигналинге.

3. Впервые показана функциональная активность везикулярного транспортера VMAT2 в ооцитах, а не только в нейронах. Эксперименты с резерпином подтвердили, что именно VMAT2 обеспечивает депонирование серотонина в кортикальных везикулах, что критично для межбластомерной сигнализации.

4. Впервые охарактеризована динамика активности MAO-A в эмбриогенезе: фермент экспрессируется с зиготы, но каталитическая активность нарастает лишь к стадии бластоцисты, что указывает на тонкую регуляцию уровня медиатора.

5. Получены приоритетные данные о серотонилировании гистона H3 в бластоцистах, опосредованного транскглутаминазами. Это открывает новое направление в изучении эмбриональной эпигенетики, направленное на установление связи между уровнем нейромедиатора и долговременными изменениями хроматина.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в создании концепции эмбриона как активной сигнальной системы, способной не только воспринимать, но и синтезировать, депонировать и модифицировать серотонин, а также использовать его для эпигенетической регуляции ещё до формирования нервной ткани.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Результаты исследования могут найти применение в клинической эмбриологии,

репродуктивной медицине и фармакотоксикологии. Показано, что блокада SERT (флуоксетин) и MAO-A (паргилин) модулирует внутриклеточный уровень серотонина, но не нарушает базовые показатели жизнеспособности эмбрионов. Это важный аргумент в дискуссии о безопасности антидепрессантов, однако открытие эпигенетического серотонилирования ставит вопрос об отсроченных последствиях, что требует дальнейшего изучения. Кроме того, предложенные в работе маркеры (уровень VMAT2, активность DDC, серотонилирование H3) могут быть использованы для оценки качества ооцитов и прогнозирования потенциала развития эмбрионов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий.

Методологическая база и достоверность результатов

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне. Использован широкий арсенал современных подходов: транскриптомный анализ (публичные данные и собственная ПЦР-РВ); высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической детекцией (количественное определение серотонина); иммуногистохимия с конфокальной микроскопией (включая количественную денситометрию); функциональные тесты *in vitro* (блокада SERT, VMAT2, MAO-A, моделирование имплантации); прижизненная визуализация митохондриального потенциала и активных форм кислорода.

Все эксперименты проведены на репрезентативных выборках с обязательным контролем специфичности антител и статистической обработкой (непараметрические критерии, ANOVA). Дизайн исследований продуман и воспроизводим. Это обеспечивает высокую степень достоверности выводов.

Апробация результатов и личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнены все этапы работы: от планирования экспериментов и сбора материала до статистической обработки, и интерпретации данных. Список публикаций (4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, в том числе в международных изданиях с высоким импакт-фактором) подтверждает полноту апробации работы. В.С.

Фролова является первым автором в 3 из 4 опубликованных статей, что подтверждает ее определяющую роль в исследовании.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 143 страницах, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение и выводы. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 3 таблицами, что делает материал наглядным.

Введение четко обосновывает актуальность, формулирует цель и 6 конкретных задач. Обзор литературы написан содержательно, охватывает как классические представления о серотонине, так и современные данные о его роли в эмбриогенезе, онкогенезе и репродуктивной биологии. Особо выделены функции серотонина в оогенезе, дроблении и формировании бластоцисты, что создает обоснованные предпосылки для собственных экспериментов. Результаты представлены логичными блоками: источники серотонина (экзогенный захват против эндогенного синтеза); рецепторный профиль и пространственная динамика (включая VMAT2); функциональная роль MAO-A; влияние модуляции уровня серотонина на жизнеспособность, митохондрии и эпигенетику. Каждый блок подкреплён статистически значимыми данными и качественной визуализацией. Обсуждение интегрирует полученные результаты с литературными данными, предлагает обоснованные гипотезы о физиологическом значении выявленных закономерностей. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и отражают основные научные результаты.

Аннотация диссертации представлена на 19 страницах, иллюстрирована 8 рисунками и имеет классическую структуру: общая характеристика работы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы. Содержание аннотации полностью соответствует тексту диссертации и отражает все основные положения, выносимые на защиту. Принципиально важные результаты вынесены в отдельные подразделы, что облегчает восприятие. Текст аннотации убедительно демонстрирует, что работа

выполнена на стыке эмбриологии, клеточной биологии и нейробиологии, а её результаты вносят существенный вклад в решение как фундаментальных, так и прикладных задач.

Вопросы

При общей высокой оценке работы хотелось бы задать несколько вопросов и высказать пожелания:

1. Как Вы оцениваете возможность внутриклеточной сигнализации серотонина, опосредованной мембранными рецепторами в кортикальных везикулах?

2. Вы обнаружили усиление серотонилирования H3 при повышении внутриклеточного серотонина. Проводили ли Вы оценку того как это коррелирует с изменением транскрипции конкретных генов?

3. Не может ли повышение уровня серотонина в бластоцистах при действии флуоксетина быть связано не только с усилением синтеза, но и с изменением активности МАО-А на уровне белка (а не мРНК)?

Возникшие вопросы не снижают научной ценности работы, а лишь подчеркивают ее дискуссионный характер и открывают перспективы для дальнейших исследований.

Заключение

Диссертационная работа Вероники Сергеевны Фроловой на тему «Морфофункциональная организация серотонинергической системы в ооцитах и ранних эмбрионах мыши» является завершенным целостным исследованием, выполненным на высоком современном методическом уровне. Она вносит существенный вклад в развитие эмбриологии и биологии развития, расширяя представления о сигнальной роли серотонина за пределами нервной системы.

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, достоверны и имеют важное фундаментальное и прикладное значение.

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. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Вероника Сергеевна Фролова заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.23 – Биология развития, эмбриология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, доцент,
профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных факультета биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»

Сайфитдинова Алсу Фаритовна
05.08.2026

Контактные данные:

тел.: +7(911)9807467, e-mail: saifitdinova@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

1.5.3 – Молекулярная биология

Адрес места работы:

191186, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48,

РГПУ им А.И. Герцена, кафедра анатомии и физиологии человека и животных

Тел.: +7(812)6437767 (20-53); e-mail: alsusajfitdinova@herzen.spb.ru

Подпись сотрудника ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена А.Ф.

Сайфитдиновой удостоверяю:

руководитель/кадровый работник

И.О. Фамилия

Подпись

дата