

## ОТЗЫВ

на диссертацию Хоцкина Никиты Валерьевича «Пространственная память и обучение у мышей, различающихся по предрасположенности к наследственной каталепсии: влияние нейротрофического фактора мозга BDNF», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

**Актуальность.** Исследование Никиты Валерьевича Хоцкина относится к исключительно важному направлению нейробиологии, целью которого является выяснение механизмов нарушений обучения и памяти и разработка способов их коррекции. В центре внимания автора – генетические факторы, связанные с повышенным риском развития депрессивно-подобных состояний у мышей, в первую очередь – хромосомный локус CBA-D13Mit76, связанный с предрасположенностью мышей к так называемой щипковой каталепсии – длительной реакции замирания в ответ на щипок кожи в области загривка.

Накапливается все больше косвенных свидетельств, указывающих на возможную связь предрасположенности к каталепсии с воспалительными процессами. Функции медиаторов иммунной системы – цитокинов – в центральной нервной системе многообразны и не ограничиваются вовлечением в патологические процессы, многие из которых связаны с нарушением когнитивных процессов. Некоторые цитокины, такие как интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей TNF $\alpha$ , могут играть важную роль в синаптической пластичности, нейрогенезе и консолидации памяти в нормальных физиологических условиях [McAfoose J., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009. V. 33. P. 355-366].

Поэтому проведенный Никитой Валерьевичем сравнительный анализ экспрессии цитокинов в мозге и способности к обучению у мышей разных линий, геномы которых различаются по набору факторов, определяющих

предрасположенность к каталепсии, представляет несомненный научный интерес.

**Научная новизна исследования и наиболее значимые результаты.**

В результате проведенного автором анализа экспрессии генов впервые получены прямые доказательства изменения иммунного статуса у мышей-носителей генетического локуса *СВА-D13Mit76*, проявляющиеся в повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов в мозге, по сравнению с мышами, которым длительная реакция замирания не свойственна. Также впервые показана связь данного локуса с нарушениями обучения и памяти и продемонстрирована возможность коррекции этих нарушений с помощью мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

Результаты проведенных исследований хорошо документированы и позволяют сделать обоснованные суждения. Фактический объем исследования достаточен для статистической оценки, используемые методики современны. Статистическая обработка проведена корректно.

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 9-ти научных изданиях, соавтором которых является соискатель, из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК.

**Практическая значимость результатов.** Доказана перспективность использования мышей линии *AKR.СВА-D13Mit76* в качестве модели для изучения молекулярных механизмов нарушения обучения и памяти и поиска способов их фармакологической коррекции. Полученные данные используются в учебном курсе в Новосибирском госуниверситете.

**Оформление диссертации** соответствует установленным требованиям. Диссертация состоит из титульного листа, списка сокращений, оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных результатов, обсуждения, выводов и списка цитированной литературы. Работа в достаточной мере проиллюстрирована таблицами и рисунками (1 таблица и 10 рисунков). Библиографический список включает 163 источника. Литературные сведения достаточно полно отражают актуальность и степень разработанности поставленной проблемы. Автореферат соответствует

содержанию диссертации.

**По работе сделаны следующие замечания:**

1. Раздел "Актуальность проблемы", в принципе, содержит необходимую информацию, но в литературном плане выглядит слабее остального текста. Автор механически соединил вырезанные из обзора литературы фрагменты, никак не скомпенсировав потерянные при вырезании логические связки. Удивляет также сделанное резюме – вместо ожидаемой констатации того, что предмет исследования ужасно неизвестен и ужасно интересен, читатель вдруг обнаруживает признание автора, что его будущие результаты вполне "можно ожидать" и "можно предполагать" заранее, ничего не делая. Предсказуемость результатов исключительно позитивно характеризует научного руководителя аспиранта, однако в заключении об актуальности проблемы необходимы совершенно другие акценты.

2. Широкое использование автором жаргона в ряде случаев искажает смысл фраз и затрудняет их понимание. Определение понятия "каталепсия" вводится уже на первой странице раздела "Актуальность проблемы" (страница 4, абзац 3 диссертации; страница 3 автореферата). Вкратце, это – состояние обездвиженности. Однако далее в тексте в этом смысле термин используется только в словосочетании "предрасположенность к каталепсии", в случае же отдельного применения практически повсеместно он подменяет собой термин "предрасположенность к каталепсии". В результате появляются, например, такие вводящие в заблуждение фразы: "Провоспалительные агенты... вызывают каталепсию у мышей" (с.5, абз.3 и с.28, абз.3 дисс.; с.3 а/реф). Зашифрованный в этом высказывании смысл весьма далек от буквального: в цитируемых автором источниках речь идет о том, что после введения провоспалительных агентов у части мышей, в норме не склонных к длительному замиранию, развивается предрасположенность к каталепсии, причем не спонтанной, а именно щипковой каталепсии, для выявления которой животное еще должно пройти определенную процедуру.

Эта процедура включает в себя серию из 10 щипков кожи загривка. Если животное замирает более чем на 20 с в ответ на три стимула, оно считается предрасположенным к каталепсии. Таким образом, термин "предрасположенность к каталепсии" исходно является характеристикой отдельного животного.

Однако он применяется также как характеристика целых линий, и в этом случае определяется частотой встречаемости предрасположенности к каталепсии среди мышей этих линий, которая в изученных в работе линиях не превышает 50%. Именно в этом смысле следует трактовать данный термин в названии диссертации и в выводе №2, поскольку реальная предрасположенность использованных в эксперименте животных к каталепсии не проверялась. Это же замечание относится к формулировке цели работы – она состояла в выяснении связи способности к обучению с генетическими факторами, отвечающими за развитие предрасположенности к каталепсии, а не с предрасположенностью к каталепсии как таковой.

3. Проведенное исследование является корреляционным, однако автор временами забывается и начинает трактовать изучаемые связи как причинно-следственные. Так, во втором абзаце раздела "Научно-практическая ценность" утверждается: "Изучено влияние наследственной каталепсии на процессы..." и т.д. Кроме подмены "связи" на "влияние", здесь в очередной раз используется слово "каталепсия" в жаргонном смысле. Ни одно из исследованных животных, возможно, ни разу в жизни не находилось в состоянии длительного замирания, и соответственно, влияние собственно каталепсии на что бы то ни было изучаться не могло.

Некорректное использование слова "влияние" вместо "связь" встречается также в 3-м абзаце раздела "Эксперименты" главы "Материалы и методы" и в последнем абзаце Обзора литературы (с.33 дисс.). В главе "Обсуждение результатов" диссертации (с.63, абз.1) автор утверждает, что сниженная способность к обучению является "эффектом главного гена каталепсии". Между тем, изучаемый в работе хромосомный локус содержит

несколько генов, и пока рано говорить о том, что за развитие предрасположенности к каталепсии и когнитивные нарушения отвечает один и тот же ген.

4. Научно-техническая значимость проводившегося автором трудоемкого тестирования экспериментальной установки, равно как и ее декларируемая принципиальная новизна, вызывают сомнения. Полагаю, что вынесение на защиту аппаратных или программных разработок следует сопровождать представлением патентов или свидетельств, перечисленных в п.13 "Положения о присуждении ученых степеней". Следует отметить добросовестность автора, который указывает, что регистрация перемещений белых мышей в проходящем свете уже применялась ранее дважды в других установках.

**Заключение.** Несмотря на имеющиеся недочёты, в целом работа выполнена на достаточно хорошем уровне. Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой выявлена связь генетического локуса CBA-D13Mit76, являющегося фактором риска развития каталепсии у мышей, с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов в мозге и нарушениями обучения и памяти, что имеет существенное значение для развития физиологии.

Считаю, что рецензируемая диссертационная работа соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», и соискатель заслуживает ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент,  
в.н.с. КТИ ВТ СО РАН, к.б.н.



(П.Д.Лисачев)

*Михайло Иосифович  
Лисачев Т.Д. заверено*  
*Осипов*

Заведующая отдела кадров  
Омелаева Л.И.

