

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора Гуляевой Людмилы Федоровны на диссертационную работу Семеновой Алины Асатовны «Влияние глиального нейротрофического фактора (GDNF) на поведение и серотониновую систему мозга мышей с генетической предрасположенностью к патологическому поведению», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

**Актуальность темы.** Исследование молекулярных основ формирования поведенческих реакций с выявлением принципиально значимых нейротрансмиттеров является в настоящее время одним из активно развивающихся направлений современной нейрофизиологии. Особое значение в таких исследованиях имеет выявление патофизиологических маркеров развития различных патологий поведения и нейродегенеративных заболеваний. Такой подход позволяет в дальнейшем использовать полученные знания не только для диагностики, но и для лечения нейропатологий человека. В диссертационной работе Семеновой Алины Асатовны акцент сделан на исследовании роли глиального нейротрофического фактора (GDNF) на поведение и серотониновую систему мозга мышей с генетической предрасположенностью к каталепсии. Такой подход позволит понять взаимодействие GDNF и ключевых генов серотониновой системы при формировании патологического поведения. Поэтому поставленная цель диссертационной работы является актуальной и востребованной для современной науки.

**Научная новизна** диссертационной работы не вызывает сомнения. Многие результаты экспериментальных исследований получены, действительно, впервые. Так, впервые было показано, что однократное введение GDNF мышам, генетически предрасположенным к каталепсии, приводило к длительному снижению проявлений этого признака. Кроме того, показано, что GDNF улучшает показатели обучения в водном лабиринте Морриса у мышей линии ASC. Впервые показано стимулирующее действие GDNF на депрессивноподобное поведение мышей и стереотипное обсессивно-компульсивное поведение мышей «депрессивной» линии ASC.

Выявлены также значительные изменения в экспрессии ключевых генов серотониновой системы мозга мышей ASC после введения GDNF. Результаты исследования показали существенную роль генотипа в действии GDNF на поведение и на серотониновую систему мозга мышей.

**Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования.** Результаты диссертационной работы Семеновой А.А., полученные с использованием мышей каталептической «депрессивной» линии ASC и не проявляющей депрессивноподобного поведения каталептической линии CBA, позволяют использовать их для понимания патогенеза развития патологического поведения. Результаты, показавшие снижение выраженности генетически детерминированной каталепсии, снижение уровня тревожности, улучшение показателей обучения в водном тесте Морриса, изменения в экспрессии генов серотониновой системы при однократном введении GDNF, указывают на нейропротекторный потенциал GDNF. Все это свидетельствует о перспективности его использования как мишени для разработки средств лечения нейродегенеративных и психических расстройств с учетом усугубления депрессивноподобного и обсессивно-компульсивного поведения.

**Степень достоверности и обоснованности полученных результатов.** Автором лично проведены эксперименты, в которых использовалась большая выборка половозрелых самцов линий мышей ASC и CBA/Lac. Все исследования проведены с привлечением современных экспериментальных методик, а полученные результаты обработаны с использованием современных методов статистики, применяемых в физиологических исследованиях. Поэтому достоверность и обоснованность полученных автором результатов не вызывает сомнения.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа Семеновой А.А. изложена на 98 страницах и содержит 16 рисунков и 8 таблиц. Она включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, список цитируемой литературы (216 источников), приложение.

Во введении автор обосновано представляет актуальность выбранного исследования, на основании чего четко формулирует цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Обзор литературы посвящен анализу глиального нейротрофического фактора GDNF, его влиянию на поведение и 5-HT систему мозга животных и

человека. Он состоит из четырех глав, где первая глава посвящена общей информации о нейротрофических факторах, а также строению GDNF. Глава 2 содержит данные о разнообразных функциях GDNF. В 3-й и 4-й главах представлена информация о влиянии этого фактора на поведение и серотониновую систему мозга. В целом, в обзоре, хотя и кратко, представлены необходимые данные по исследуемой проблеме. Автором проанализированы проблемы, касающиеся роли GDNF в формировании поведенческих реакций, в том числе патологических, критически оценены недостатки и преимущества существующих методов исследования.

Материалы и методы исследования адекватны поставленной цели и решаемым задачам. В работе использован необходимый набор методов физиологии, включающий поведенческие тесты и определение функциональной активности 5-HT рецепторов. Для определения уровня экспрессии ключевых генов серотониновой системы мозга использовались методы молекулярной биологии, такие как выделение и электрофорез нуклеиновых кислот, обратная транскрипция, полимеразная цепная реакция.

В главе «Результаты исследования», где представлены результаты собственных исследований, последовательно приводятся экспериментальные данные о влиянии GDNF на поведение и серотониновую систему мозга мышцей исследуемых линий CBA и ASC, проводится статистическая обработка результатов, а также сравнительный анализ полученных эффектов для разных линий. В главе «Обсуждение результатов» представлен достаточно глубокий анализ полученных результатов в контексте сравнения с современными данными научной литературы. На основании полученных результатов исследования формулируются выводы и заключение. В целом, считаю, что диссертационная работа Семеновой А.А. выполнена на высоком научно-методическом уровне.

Результаты проведенного исследования приводят к важному выводу, что в формировании поведенческих реакций и функционировании серотониновой системы мозга в ответ на введение GDNF несомненную роль играют генетические факторы. Такие результаты, без сомнения, представляют интерес для научно-исследовательских учреждений, занимающихся проблемами нейрофизиологии и, в частности, поведения. Использование результатов исследования, полученных Семеновой А.А., представляется также целесообразным для патофизиологов, биохимиков, генетиков и молекулярных биологов.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на 3-х всероссийских и одной международной конференциях. По результатам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах,

рекомендованных ВАК, из них – одна в отечественном журнале и две – в международных журналах.

Выводы диссертации соответствуют цели, задачам и основным положениям. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Вместе с тем, при прочтении работы у меня возникли некоторые вопросы:

1. В главе «Обзор литературы», на мой взгляд, не хватает интегральной схемы передачи клеточного сигнала с участием фактора GDNF. На стр. 11 можно найти эту информацию, но она не вполне отражает современное состояние проблемы.

2. В диссертации есть неточности. Например, в главе «Обзор литературы» на стр. 9 можно прочитать .. ген GDNF кодируется двумя изоформами мРНК... или на стр. 27 «Материалов и методов» – в экспериментах участвовали самцы мышей... На стр. 51 в подписях к рисункам не корректно обозначены значения уровня мРНК.

3. В «Заключении» на стр. 64 автор суммирует полученные результаты о влиянии GDNF на поведение и серотониновую систему мозга мышей в зависимости от генотипа, подразумевая использование 2-х линий мышей. Все же, хотелось бы знать мнение автора, какие генетические факторы могут быть кандидатами для выявленных различий.

Приведенные выше вопросы носят дискуссионный характер и не снижают моей высокой оценки выполненной работы.

**Заключение.** Диссертационная работа Семеновой Алины Асатовны «Влияние глиального нейротрофического фактора (GDNF) на поведение и серотониновую систему мозга мышей с генетической предрасположенностью к патологическому поведению», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, выполненная под руководством д.м.н. Поповой Н.К., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для современной физиологии – установлении влияния глиального нейротрофического фактора на поведение и серотониновую систему мозга мышей, что важно для понимания формирования патологического поведения. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения материалов в рецензируемых печатных научных изданиях работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней»

(утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автору Семеновой Алине Асатовне следует присудить ученую степень кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

**Официальный оппонент**  
доктор биологических наук,  
профессор, руководитель  
лаборатории молекулярных  
механизмов канцерогенеза  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский  
институт молекулярной биологии и  
биофизики»  
630117, Россия, г. Новосибирск,  
ул. Тимакова, 2/12,  
Тел. 8(383) 335-98-47  
imbb@niimbb.ru  
http://niimbb.ru

Гуляева Людмила  
Федоровна

Подпись профессора Гуляевой Л.Ф.  
заверяю:  
Ученый секретарь, к.б.н.



Сафронова  
Ольга Геннадьевна

07 апреля 2016 г.