

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

**Ильчибаевой Татьяны Витальевны на тему: «Генетически детерминированное агрессивное поведение и нейротрофические факторы мозга» на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.**

Работа Т.В.Ильчибаевой посвящена, по сути, исследованию вовлечённости нейротрофических факторов мозга в развитие агрессивного поведения у мышей. Проблема агрессии и её поведенческого проявления волнует человечество с незапамятных времён, что находит отражение в искусстве, науке и технике. Возможность регулирования агрессивного поведения раскрывает перед человечеством широкие перспективы. Речь идет не только о снижении проявлений агрессии в рамках взаимной толерантности людей, но и об оптимизации агрессивного поведения, например, при военных действиях. Вполне очевидно, что для манипулирования проявлениями агрессии необходимо чёткое понимание механизмов, лежащих в основе агрессивного поведения. Исторически исследование механизмов агрессии и её проявлений началось с работ, посвящённых нейрохимии. И к настоящему времени опубликовано достаточное количество работ для того, чтобы уверенно говорить о вовлечённости в регуляцию агрессии различных нейротрансмиттерных систем мозга и ряда регуляторных пептидов. Такая группа полипептидов, как нейротрофические факторы мозга, которые, как известно, участвуют в реализации механизмов нейропластичности и, как следствие, вовлечены регуляцию широкого спектра поведенческих реакций. Тем не менее, комплексных исследований, посвящённых участию нейротрофических факторов мозга в регуляции агрессивного поведения до сих пор не проведено. Поэтому представленная работа Т.В.Ильчибаевой представляется весьма актуальной.

Цель работы – изучение экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF), глиального нейротрофического фактора (GDNF) и дофаминового нейротрофического фактора (CDNF) у крыс с генетически детерминированным защитно-оборонительным поведением. Цель ясно сформулирована, и четыре поставленные задачи соответствуют цели.

Работа выполнена на оригинальной модели – использованы линии крыс, селекционированные по проявлению защитно-оборонительной реакции: агрессивные (ярко выраженная защитно-оборонительная агрессия) и ручные (отсутствие агрессии по отношению к человеку). Для исследования экспрессии целевых генов и белков применён комплексный подход, и автор оценивает как экспрессию гена на уровне мРНК, так и

экспрессию белка-предшественника и экспрессию зрелой формы белка. Полученные молекулярно-биологические данные Татьяна Витальевна сопоставляет с поведенческим статусом животных, что позволяет прийти к однозначным выводам, о чём пойдёт речь ниже.

Научная новизна работы обусловлена, в первую очередь, исключительной новизной цели исследования, а именно – впервые применён комплексный подход к изучению роли нейротрофических факторов в механизмах, лежащих в основе агрессивного поведения. Все полученные данные, несомненно, получены впервые. Положения, выносимые на защиту, вполне обоснованы. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Рукопись диссертации построена по общепринятому плану и состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературы, отражающего современное состояние исследуемой проблемы, описания материалов и методов исследования, описания полученных результатов, обсуждения результатов, выводов и списка цитируемой литературы, содержащего 237 источников. Работа изложена на 101 странице, содержит 17 рисунков и 6 таблиц. Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы.

Материал, вошедший в диссертацию, опубликован в виде шести статей в рецензируемых журналах и обсужден на трех конференциях.

Рукопись диссертации выполнена добротнo, имеется лишь незначительная для понимания сути работы небрежность оформления (опечатки, неудачные формулировки). Хочу отметить эмоциональность изложения материала, что лично для меня является свидетельством искренней увлечённости автора проблемой исследования. Отдельно отмечу наличие списка сокращений, помещённого в начале работы, обращение к которому значительно облегчает восприятие рукописи.

Обзор литературы посвящен анализу современных представлений о вовлечённости нейротрофических факторов мозга в регуляцию агрессивного поведения. Автор всесторонне описывает используемую модель – линию крыс с генетически детерминированной защитно-оборонительной агрессией (по Максону) и рассматривает молекулярные механизмы, лежащие в основе агрессивного поведения. Затем Татьяна Витальевна детально описывает структурно-функциональные особенности нейротрофических факторов BDNF, GDNF и CDNF, регуляцию экспрессии описываемых факторов. Изучив литературу, автор приходит к выводу о том, что из трёх описанных пептидов, лишь BDNF исследован во взаимосвязи с агрессивным поведением, однако, данные о роли BDNF в проявлении агрессивного поведения противоречивы: как генетический нокаут, так и гиперпродукция BDNF приводят к большей выраженности агрессивного поведения. Роль же GDNF и CDNF, равно как и роль

про-форм описанных нейротрофических факторов в механизмах развития агрессивного поведения до настоящего исследования не была описана.

Материалы и методы описаны весьма лаконично, и при прочтении возникли следующие вопросы:

- Из текста неясно, каждое животное проходило лишь один тест или батарею тестов?
- Чем обусловлен выбор партнёров в тестах на межсамцовую агрессию на нейтральной территории (использовали самцов линии Вистар) и на патологическую агрессию (использовали ювенильных самцов той же линии, что и тестируемое животное)?
- В тексте не указан метод проверки выборки на характер распределения. Каким методом выборку проверяли на нормальность?

Достоверность полученных Татьяной Витальевной результатов не вызывает сомнений, результаты описаны весьма подробно. Хочется уточнить лишь отдельные детали:

- В тесте на патологическую агрессию по отношению к ювенильному самцу, различались ли высокоагрессивные и ручные животные по относительному количеству животных, проявивших патологическую агрессию?
- В тесте на межсамцовую агрессию на нейтральной территории, вероятно, адекватнее было бы ввести дихотомическую переменную «наличие атак» (со значениями «да»/«нет»), или сравнить относительное количество животных, проявивших межсамцовую агрессию.
- Несколько обескуражило сокращение mBDNF, отсутствующее в списке сокращений (также отсутствуют mGDNF и mCDNF). Могу предположить, что «m» - это «мономер», что следует из контекста в случае «mGDNF» и «димер GDNF», хотя не исключено, что «m» - это «mature» - зрелая форма.

Обсуждение полученных результатов подводит итог проделанной работе. Автор объединяет данные, касающиеся экспрессии гена, про-формы белка и зрелой формы белка каждого из исследованных нейротрофических факторов. Это позволяет сопоставить зоны экспрессии гена, синтеза белка и его созревания. В свою очередь, такая «экспрессионная карта» отделов мозга может служить основой для анализа связи функциональной, в том числе регуляторной активности соответствующих зон мозга и выраженности агрессивного поведения. Татьяна Витальевна активно цитирует работы коллег из собственной и «соседних» лабораторий, указывая на связь данных, полученных в настоящей работе с предыдущими исследованиями, касающимися, в первую очередь, нейромедиаторных систем (а именно, серотониновой и дофаминовой). Сформулированная гипотеза нейротрофической регуляции агрессивного поведения оригинальна и, без сомнения, заслуживает пристального внимания.

Сделанные автором выводы соответствуют поставленным задачам и полностью обоснованы полученными экспериментальными данными.

В целом, работа, выполненная Татьяной Витальевной Ильчибаевой, актуальна, нова и перспективна в свете дальнейшего изучения роли нейротрофических факторов мозга в развитии различных типов поведения.

Таким образом, представленная диссертация соответствует критериям, которым, согласно Положению о присуждении ученых степеней, должна соответствовать диссертация на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа Ильчибаевой Татьяны Витальевны «Генетически детерминированное агрессивное поведение и нейротрофические факторы мозга» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук, В.С.Науменко, содержащей принципиально новое решение актуальной задачи – исследования взаимосвязи агрессивного поведения и экспрессии нейротрофических факторов мозга, которая имеет существенное значение для физиологии, и Татьяна Витальевна Ильчибаева заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент

с.н.с. лаборатории экспериментальных моделей патологии

когниции и эмоций НИИФФМ

к.б.н., Храпова М.В.

Адрес: 630117, г.Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Телефон: +7(913)379-22-89

Электронная почта: khrapova@physiol.ru

