

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Хоцкина Никиты Валерьевича по теме:  
«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

Диссертационная работа Н.В. Хоцкина посвящена актуальной теме связи между особенностями обучения и патологическими состояниями ЦНС и проведена на удачно выбранной генетической модели каталепсии у мышей с помощью такого популярного теста как водный лабиринт Морриса, что предоставляет возможности для сравнительного анализа поведения при различных патологиях мозга. Диссертация выполнена в русле междисциплинарных направлений, разрабатываемых в ИЦиГ СО РАН, связанных с физиологическим, нейрохимическим и молекулярно - генетическим анализом поведения в норме и патологии и, несомненно, находящихся на передовом крае мировой науки. В русле этих направлений задачи, стоящие перед автором, сформулированы достаточно четко. Диссертация Н.В. Хоцкина является оригинальным научным исследованием. Автор внес значительный вклад в совершенствование методики использования водного лабиринта, разработав автоматическую трассировку животных и соответствующее программное обеспечение. Никите Валерьевичу удалось получить данные по поведению мышей разных линий и объединить их с анализом экспрессии генов «системы воспаления» (BDNF) и провоспалительных нейрокинов. Результаты, касающиеся особенностей поведения у мышей разных генетических линий, и с различными структурными изменениями в ЦНС, получены аккуратно и грамотно проанализированы с использованием адекватных статистических методов. Использование результатов в учебных курсах вполне оправдано. Квалификация автора не

вызывает сомнений. К сожалению, диссертация содержит серьезные недостатки в теоретической постановке задач и в методологических подходах к проблемам обучения, которые будут рассмотрены ниже.

Прежде, чем перейти к анализу работы, остановлюсь на особенностях ее структуры. Диссертация изложена на 84 стр., из которых изложение собственно результатов, вместе со всеми - надо сказать, немногочисленными - рисунками и единственной таблицей занимает всего 15 (глава 4). Крайне сжатое и при этом не очень внятное изложение результатов чрезвычайно затрудняет их восприятие читателем. Список литературы занимает 20 стр., количество реферируемых работ весьма велико (163), но при этом в цитируемой литературе множество пробелов, что обуславливает поверхностность и теоретическую слабость как всей постановочной и методологической части работы, так и обсуждения результатов. Публикации, представленные по теме диссертации, не дают ясного представления о личном вкладе соискателя в исследования, поскольку число авторов в одной статье 6, в двух других — по 8. При этом статья, опубликованная в Behavioural Brain Research, посвящена не тому фактору, о котором речь идет в диссертации (то есть, GDNF, а не BDNF), и дофаминовой, а не серотониновой (о которой речь в диссертации) системе.

Раздел «Актуальность работы». Характерным для стиля всей диссертации в целом является первый же абзац этого раздела, в котором нельзя согласиться ни с одним предложением. Из первого предложения ясно, что у автора нет четкого представления о том, что такое обучение. Из второго остается загадкой, что он имел в виду под «экспериментальной наукой» (какой именно?). И, наконец, последнее предложение абзаца: «На протяжении своей жизни человек очень часто сталкивается с необходимостью научиться делать что-то новое...» - это рассуждения психолога на бытовом уровне, никак не связанные с актуальностью выбранной темы. Разумеется, в задачу оппонента не входит разбор диссертации по предложениям и частям речи. Это лишь пример того, что автор не определил для себя основные понятия, которыми ему предстоит оперировать. Память (здесь же) - «это одна из психических

функций и видов умственной деятельности...», уже плохо - «одна из видов», но в работе вообще плохо с падежами, и много ошибок. На с. 12 определение памяти еще более расплывчато: «способность сохранять некоторое время следы от прошедших событий». Что такое «пространственная память», исследование которой входит в цель работы, к моменту формулирования цели (с.7) осталось неясным. А это важно, поскольку в названии диссертации мы читаем : «Пространственная память и обучение у мышей ...». Значит, автор разделяет пространственную память и обучение. Однако, по всему тексту работы эти понятия употребляются как синонимы. Определение этого гибридного понятия звучит более, чем скромно(с. 12): пространственное обучение - запоминание положения предметов или объектов в пространстве. Но пространственному обучению посвящена обширная мировая литература, со своей проблематикой и классификацией, и нежелание автора с ней знакомиться определило теоретическую слабость следующей (второй) главы.

Представления об обучении составляют суть экспериментальной части работы и основу самой обширной (24 с.) второй главы диссертации, названной автором «*Обучение и память в норме и патологии*». Серьезные пробелы в цитированной литературе породили такие перлы: «являясь, в сущности своей, классическим проблемным ящиком Торндайка...» - сказано о водном лабиринте Морриса, который является базовым тестом во всей работе. Такое определение водного лабиринта может войти в анекдоты. Но удивляться особенно нечему: в обсуждаемой второй главе автор, ничтоже сумняшеся и ссылаясь на классификацию 60-х годов Уильяма Торпа, цитируемого им по учебнику Меннинга (1982), предлагает свою модификацию классификации видов (форм ) обучения, из которой видно, что он не отличает оперантного обучения от инструментального, не имеет представления об импринтинге и не знаком с современными классификациями видов обучения. Особенно огорчает, что автор не знаком с целым пластом теоретических и эмпирических исследований, посвященных методической основе именно его работы - пространственному обучению, а конкретно - разработке лабиринтных методик. Не зная принципов

формирования когнитивных карт, разработанных Толменом еще в 30е-40е годы 20го века, послуживших в 80-е годы основной для разработок Морриса (автора ВЛМ) и энергично развиваемых в наши дни, Никита Валерьевич закономерно запутался в разработке собственной модификации водного лабиринта, что не могло не сказаться на качестве полученных им результатов. Поэтому, оставляя на совести автора весьма поверхностное изложение в той же второй главе представлений о механизмах долговременной памяти (конечно, они «изучены слабо» , как сказано позже, на. с. 59, если читать о них «с пятого на десятое»), не к месту процитированные исследования нобелевских лауреатов (О' Кифа и супругов Мозес) и прочее, я перехожу к главе 3 «Материалы и методы», имеющей уже значительно более скромный, чем предыдущая глава, объем: 7 с.

Основное замечание к третьей главе касается метода ВЛМ, который использован «в качестве основного теста для изучения процессов формирования пространственной памяти и обучения» (с. 36). Начиная с работы Морриса 1984 г., многочисленные исследователи используют один и тот же протокол, с небольшими вариациями, в зависимости от преследуемых целей. Этот «классический» протокол имеет следующие особенности, полностью отсутствующие в работе Н.В. Хоцкина: используются четкие крупные черно — белые дистантные (вне стен лабиринта) ориентиры (в диссертации ориентиры принципиально отсутствуют); животное выпускается каждый раз из другой точки (в диссертации — каждый раз из одной точки); для контроля мотивационных состояний и активности животного, периодически используется сигнальная платформа (она либо сама видна животному, либо над ней установлен флажок), в диссертации этого не делалось. Число повторностей при обучении, как правило, больше, чем в исследовании Н.В. Хоцкина, так что животное, выпускаемое из разных точек, имеет возможность сформировать «когнитивную карту» относительно видимых ему ориентиров. Этот протокол используется в работах десятков авторов, среди которых стоит отметить Плескачеву, Лебедева, Дорохова, Frick, Wishaw, Holmes, Lipp, Janus...(все это авторы широко известных работ с использованием ВЛМ, ни одной из них в

диссертации не процитировано). Формирование «когнитивной карты» лежит в основе пространственного обучения. Поскольку автор с этими понятиями не знаком, он предлагает упрощенный протокол, а показатели использует при этом те же, что и в «классическом протоколе»: различия во времени достижения цели, время, проведенное в целевом квадранте, длины треков. Никакого криминала в этом нет, но необходимо оговаривать отличия своего протокола и обсуждать различия в интерпретации результатов. А интерпретация, несомненно, должна быть другой. Согласно полученным Никитой Валерьевичем результатам, мыши оптимизируют свое поведение и некоторые из них выбирают на платформу быстрее, проплывая при этом меньшее расстояние. Такая оптимизация поведения имеет отношение к процессу обучения. Мыши обучаются «вести себя в воде». Но это не является пространственным обучением, то есть, формированием представления о месте нахождения платформы вне зависимости от собственного положения. Используемый автором протокол возможности пространственного обучения просто не предусматривает.

Все недостатки интерпретации пространственного обучения, вызванные существенными, но не обсужденными в работе изменениями протокола, нужно отнести и к соответствующим разделам глав 4 (Результаты) и 5 (Обсуждение результатов). Поскольку вопрос о пространственном обучении является по меньшей мере спорным, нельзя полностью согласиться с выводами 1 «создана методика автоматической регистрации и анализа процесса **обучения**», 2 «выявлены существенные недостатки процесса обучения» и 6 «резко усиливает пространственную память» .

К достоинствам главы 3 и соответствующего ей раздела главы 5 (Обсуждение результатов) нужно отнести создание новой методики автоматической регистрации и анализа передвижения животных, позволяющей эффективную трассировку в водном лабиринте с использованием инвертированного освещения.

Глава 4 (Результаты), как уже сказано выше, написана минималистично. В ней не приведены треки (что принято в подобных работах), а если бы они были приведены, то возможен был бы и анализ стратегий животных, от учета тигмотаксиса и «замираний» в воде до сопоставления типичных траекторий. Такой анализ проведен в работах, процитированных в отзыве выше и во многих других, и он способствует лучшему пониманию различий в обучении. Но анализ стратегий возможен только в тех случаях, когда речь идет о не слишком маленьких выборках, и можно выделить среди животных группы, различающиеся по характеру траекторий и поведению. Отсутствие таких данных у автора связано с существенным методическим недостатком: для сопоставления выбрано всего по 10 мышей каждой линии. При этом в постановочной части диссертации отмечено, что у мышей рекомбинантной линии AKR.CBA-D13Mit76 каталепсию проявляют «около 50%» мышей. Вот и брали бы в опыт особей из этих 50%, предварительно за сутки их протестировав. Право же, щипковый тест если и доставляет мышам страдания, то существенно меньшие, чем отсутствие обогрева и сушки после заплыва (в диссертации нигде не сказано, что такая льгота животным предоставлялась). Однако автор брал для тестирования случайных 10 мышей из каждой группы, таким образом, в рекомбинантной группе каталепсия проявлялась у «около 5». Какие выводы можно сделать по поводу отличий обучения у этих групп по сравнению с родительскими линиями? Тем более, если принять во внимание, что не приводится данных о том, сколько мышей реально находили платформу? Поскольку все же по одному показателю (скорости доплывания до платформы) были найдены различия с родительскими линиями, можно считать, что даже такое соотношение каталептических особей вносит возмущение в свойства группы. Но является ли это возмущение следствием различий именно в обучении? Если у мышей с выраженной каталепсией есть расстройства кинестетики, то этого уже достаточно для проявления различий между группами, поскольку, при отсутствии возможности запомнить ориентиры кинестетическое чувство остается, пожалуй, единственным средством



оптимизации пути в водном лабиринте. Однако этого никто не проверял. А именно здесь был бы уместен контрольный тест с сигнальной платформой, который входит в классический протокол. Он бы и выявил, есть ли у рекомбинантной линии нарушения кинестетики, мотиваций, зрения и т. п. Стоит также отметить, что в другой серии опытов BDNF, введение в мозг которого сказалось на оптимизации пути в ВЛМ, вводили только одной линии мышей, без какого-либо контроля.

Несмотря на целый ряд существенных замечаний к диссертации, работа показывает достаточно высокую квалификацию автора и отражает его владение современными методами исследования, а также реальное участие в разработке новых модификаций. Это позволяет считать, что диссертация Н.В. Хоцкина на тему: «Пространственная память и обучение у мышей, различающихся по предрасположенности к наследственной каталепсии: влияние нейротрофического фактора мозга BDNF» как квалификационное исследование, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Никита Валерьевич Хоцкин, достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 Физиология.

Резникова Жанна Ильинична, доктор биологических наук, профессор,  
в.н.с., зав. Лабораторией поведенческой экологии сообществ  
ИСиЭЖ СО РАН

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт систематики и экологии животных Сибирского отделения Российской  
академии наук (ИСиЭЖ СО РАН), 630091, Новосибирск, ул.Фрунзе, 11

Факс: +7(383) 217-09-73

E-mail: office@eco.nsc.ru



Подпись Резникова ЖИ  
заверяю Михантьева Н.К.

01.09.2015