

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ (ФАНО РОССИИ)

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт физиологии
им. И.П. Павлова
Российской академии наук
(ИФ РАН)

199034, Санкт-Петербург, Васильевский остров,
набережная Макарова, д. 6
188680, Ленинградская обл., Всеволожский район
Колтушское сельское поселение,
село Павлово, ул. Быкова, д. 36
Телефоны: (812) 328-0701, 328-1301
(813) 70-72-501.
Факсы: (812) 328-0501, (813) 7072-485.
Общие вопросы E-mail: direkcija@kolt.infran.ru
Научные вопросы E-mail: tch@infran.ru
Сайт: <http://www.infran.ru>
ОКПО 02698565 ОГРН 1037800014823
ИНН 7801022898 / КПП 780101001

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного
бюджетного учреждения науки
Институт физиологии им.И.П.Павлова
Российской академии наук



Чл.-корр. РАН Филаретова Л.П.
« 03 » 2017 г.

От « 03 04 » 2017 г. № 2115/001-209

На № _____ от « _____ » _____ 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН на диссертацию Ильчибаевой Т.В. «Генетически детерминированное агрессивное поведение и нейротрофические факторы мозга», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д001.014.01 при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» по специальности 03.03.01- физиология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Работа Ильчибаевой Т.В. посвящена исследованию роли нейротрофических факторов мозга в механизмах регуляции агрессивного поведения на экспериментальной модели - линиях крыс с генетически детерминированной защитно-оборонительной агрессией.

Агрессия относится к социально значимому поведению. Возрастание агрессивности представляет собой существенную проблему в современном обществе в связи с ее участием в проявлении криминального поведения и ряда психических заболеваний у человека. Этим обусловлена актуальность исследования фундаментальных механизмов лежащих в основе ее формирования и развития, поиска эффективных способов коррекции.

Существуют различные типы агрессивного поведения, одним из которых является защитно-оборонительная агрессия, вызванная страхом, которая демонстрируется самцами

в ответ на нападение другой особи или по отношению к человеку. Ее приспособительное значение в природе определяется защитой индивидуума, среды обитания, ресурсов. В результате селекционного эксперимента были выведены две линии крыс с различной степенью выраженности защитно-оборонительной агрессии – неагрессивные и агрессивные. Важным для исследования представляется вопрос о связи генетически детерминированной защитно-оборонительной агрессии с другими типами агрессивного поведения, и особенно- патологической агрессивностью, а также выявление общих и специфических путей их регуляции.

Известно, что нейрохимический контроль агрессивного поведения осуществляется при участии серотонинергической, катехоламинергической, ГАМКергической, опиоидных систем мозга, однако роль регуляторных белков- нейротрофических факторов, в частности, нейротрофического фактора мозга (BDNF) исследована в меньшей степени. Вовлечение глиального нейротрофического фактора (GDNF) и дофаминового нейротрофического фактора мозга (CDNF) в регуляцию агрессивного поведения ранее не изучалось. Вместе с тем, актуальность такого рода исследования обусловлена важной ролью нейротрофических факторов мозга в процессах дифференцировки, роста, выживания, восстановления нейронов, участием в нейропротекции, что в целом определяет основы нейропластичности.

Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Ильчибаевой Т.В. очевидна и сомнений не вызывает.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации.

Важной особенностью работы Ильчибаевой Т.В. является применение широкого спектра поведенческих и современных молекулярных методов исследования. Автор использовала 4 теста для оценки разных типов агрессивного поведения, метод количественной ОТ-ПЦР в реальном времени, Вестерн блот анализ. Сочетание методов изучения поведения и экспрессии нейротрофических факторов мозга BDNF, GDNF, CDNF, мРНК соответствующих генов, содержания белков и белков- предшественников в структурах мозга, контролирующих агрессивное поведение, у крыс двух линий с высоким и низким уровнем защитно-оборонительной агрессивности позволило автору получить целый ряд новых результатов. Автор показала, что отбор на высокий уровень защитно-оборонительной агрессии привел к возрастанию агрессии хищника и патологической агрессии. Проявление высокого уровня агрессивности у крыс связано с повышенной экспрессией BDNF и pro-BDNF, а также CDNF и pre-CDNF в ряде структур головного

мозга, связанных с контролем агрессивного поведения. В регуляции агрессивного поведения принимают участие нейротрофический фактор GDNF, про-GDNF и димер его зрелой формы. Важной и новой является демонстрация увеличения экспрессии этих семейств нейротрофических факторов в области ядер шва среднего мозга, что может указывать на их связь с работой серотониновой системы при реализации высокого уровня агрессии. Обобщая новые факты, выявленные в работе, автор постулирует значение нейротрофических факторов в регуляции генетически детерминированного агрессивного поведения, выдвигает предположение об их важной роли для поддержания нейروпластических процессов и функционирования нейротрансмиттерных систем в структурах мозга, контролирующих проявления агрессии.

О важности проведенных исследований и полученных результатов нейротрофической регуляции агрессивного поведения свидетельствуют также публикации автора в высокорейтинговых зарубежных и российских изданиях.

Значимость для науки и производства полученных результатов.

Результаты, полученные Ильчибаевой Т.В. имеют как теоретическое, так и прикладное значение. Работа вносит вклад в фундаментальные представления о природных механизмах агрессивного поведения, а полученные результаты могут лечь в основу разработки подходов к коррекции разных типов агрессии.

Полученные диссертантом результаты могут быть применены при проведении научно-исследовательской работы и при чтении курсов лекций по молекулярным и клеточным основам нейропластичности, по физиолого-генетическим основам социального поведения, нейробиологии, нейрогенетике на профильных кафедрах.

Соответствие диссертации и автореферата требованиям положения ВАК.

Диссертационная работа Ильчибаевой Т.В. построена по традиционному плану и состоит из введения (6 с.), обзора литературы (25 с.), экспериментальной части (15 с.), обсуждения (11 с.), 8-ми выводов и списка литературы, включающего 237 источников. Результаты отражены в 17 рисунках и 6 таблицах.

Во введении достаточно четко обосновывается актуальность, новизна и значимость темы исследования, сформулированы цель и задачи работы.

В обзоре литературы рассмотрены современные представления об участии нейротрофических факторов в регуляции агрессивного поведения. В нем достаточно полно освещены вопросы, касающиеся классификации типов агрессивного поведения

молекулярных механизмов контроля агрессивного поведения. Отдельный раздел обзора литературы посвящен современной классификации нейротрофических факторов. В главе описанию известных сведений об особенностях участия нейротрофических факторов мозга в регуляции агрессии.

Работа выполнена на современном научном уровне с использованием этологических и молекулярных методов исследования. Применяемые методы и подходы адекватны поставленным задачам. В главе «Материал и методы» достаточно подробно и четко описаны использованные методы. Исследования выполнены на двух линиях крыс, прошедших длительный отбор на высокий уровень защитно-оборонительного агрессивного поведения и его отсутствие, исследован целый ряд структур мозга, связанных с регуляцией агрессивного поведения. Статистические методы адекватны.

Глава «Результаты» содержит подробное изложение результатов исследования. Представлены данные тестирования защитно-оборонительной агрессии, агрессии хищника, патологической агрессии при оценке реакции на ювенильного самца и межсамцовую агрессию у исследуемых линий крыс. Далее описаны и проиллюстрированы результаты оценки уровней мРНК, предшественников и зрелых форм BDNF, GDNF, CNTF во фронтальной коре, гиппокампе, гипоталамусе, области ядер шва среднего мозга, стриатуме, черной субстанции, прилежащих ядрах, миндалевидном комплексе.

Проведено объемное исследование, позволившее определить вовлечение нейротрофических факторов мозга в регуляцию генетически детерминированного агрессивного поведения и предположить их значимость для поддержания функции нейротрансмиттерных систем. Обсуждение полученных результатов представлено в главе 4. Автор систематизирует данные в трех обобщающих таблицах, что облегчает восприятие большого объема полученных результатов. К обсуждению автор привлекает современные литературные данные. Полученные результаты полностью отражены в выводах. В целом диссертация производит очень хорошее впечатление, научная значимость, достоверность и обоснованность представленных результатов не вызывают сомнения.

Все результаты получены лично автором, либо при его участии, что отражено в достаточном количестве публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК в зарубежных изданиях, в материалах иностранных научных мероприятий.

Однако, при прочтении диссертации возникли некоторые вопросы, требующие пояснений от автора.

1. Как именно проводили селекцию диких серых крыс на высокий уровень агрессивного поведения и отсутствие ее проявления, по какому признаку, с использованием каких тестов? В главе «Материал и методы» эти вопросы освещены предельно кратко.

2. Результаты, полученные в работе свидетельствуют об увеличении в гиппокампе высокоагрессивных животных содержания ргоBDNF и BDNF, при этом уровень мРНК гена *bdnf* не менялся. Как это можно объяснить? Есть ли у автора какие-либо предположения относительно причин увеличения в стриатуме животных агрессивности линии уровня зрелого BDNF без изменения предшественника- ргоBDNF и экспрессии гена *bdnf* ?

Поставленные вопросы никак не влияют на высокую оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Ильчибаевой Т.В. «Генетически детерминированное агрессивное поведение и нейротрофические факторы мозга» является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности- физиология (03.03.01).

Отзыв обсужден и утвержден на расширенном заседании лаборатории генетики высшей нервной деятельности ФГБУН Института физиологии им.И.П.Павлова РАН марта 2017 г. (протокол № 2).

Зав. лабораторией
генетики высшей нервной деятельности
ФГБУН Институт физиологии
им.И.П.Павлова РАН

Дюжикова Наталья Алековна, д.б.н.,
зав. лабораторией генетики высшей нервной деятельности
ФГБУН Институт физиологии им.И.П.Павлова РАН
199034, г.Санкт-Петербург,
наб. Макарова, д.6,
Тел. : 8(812)328-13-01, факс : 8(813)7072-485, e-mail: dyuzhikova@mail.ru



д.б.н. Дюжикова Н.А.

Дюжикова Н.А.
д.б.н.

Подпись Дюжиковой Н.А. заверяю :