

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук ТАРАСОВОЙ Александры Юрьевны
на тему «Неофилия и тревожность в проявлении когнитивных
способностей (на примере лабораторной мыши)»,
по специальности 03.03.06 – «Нейробиология»

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа Тарасовой А.Ю. посвящена фундаментальной проблеме нейробиологии и физиологии – исследованию генетической основы когнитивных способностей животных, а также оценке взаимосвязей когнитивных функций с другими формами поведения, определяющимися уровнем тревожности. Для решения поставленных задач автором использованы нейрогенетические подходы к исследованию поведения животных – анализ поведения грызунов с генетически детерминированными особенностями адаптивного поведения. Использование метода классической генетики (искусственного отбора) отличает настоящую работу от большинства исследований, посвященных анализу нейробиологической основы различных форм поведения. Сравнительное исследование поведения, в том числе когнитивных способностей, животных разных генотипов – это перспективное направление нейробиологии, которое может быть использовано для разработки адекватных лабораторных моделей заболеваний ЦНС человека, в частности, нейродегенеративных заболеваний. В настоящее время взаимосвязи когнитивных способностей животных и форм поведения, связанных с уровнем тревожности (неофилия, неофагофобия, агрессия), недостаточно исследованы. Поэтому цель диссертационной работы Тарасовой А.Ю., посвященной изучению взаимосвязи между проявлением когнитивных способностей лабораторных мышей разного генотипа и признаками поведения, которые зависят от уровня тревожности, безусловно, является важной и актуальной задачей современной нейробиологии.

Научная новизна работы. При выполнении диссертационной работы А.Ю. Тарасовой впервые проведено сравнительное исследование способности к выполнению когнитивных тестов, а также тестов на новизну у мышей ряда генотипов. Автором использованы оригинальные селектированные линии мышей – несколько поколений мышей, селектированных на высокие показатели в когнитивных тестах; несколько поколений мышей, селектированных на большой и малый вес мозга; а также мыши с нокаутом гена белка β -арестин 2. В работе впервые изучена взаимосвязь реакции на новизну и уровня тревожности в различных тестах у мышей различных генотипов.

Научно-практическая значимость полученных результатов.

Результаты, полученные А.Ю. Тарасовой при выполнении диссертационного исследования, вносят значительный вклад в изучение различных аспектов поведения лабораторных грызунов и способствуют выяснению структуры «сложных» форм поведения. Расширение представлений о взаимосвязи между проявлением когнитивных способностей и признаками поведения, которые зависят от уровня тревожности, может быть использовано для разработки адекватных экспериментальных моделей заболеваний ЦНС человека.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений диссертации. При выполнении диссертационного исследования А.Ю. Тарасова применила широкий спектр поведенческих методов, позволяющих дать количественную оценку когнитивным способностям, уровню тревожности, реакции на новизну, уровню агрессии и исследовательскому поведению животных, а также метод иммуногистохимического окрашивания мозга для анализа уровня нейрогенеза. В экспериментах использованы современные и воспроизводимые методики. При обработке и анализе результатов применены адекватные статистические методы. На основании полученных

результатов сделаны обоснованные выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Материалы диссертации в полной мере представлены в 15 научных работах, в том числе опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 4 статьи в других изданиях, 8 тезисов докладов. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности и оформления.

Диссертация А.Ю. Тарасовой построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов работы и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 219 страницах, содержит 44 рисунка и 37 таблиц. Список литературы включает 306 публикаций (21 отечественную и 285 зарубежных).

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы и выбор цели и объектов исследования. Обзор литературы написан хорошим языком и включает в себя современные данные по изучаемой проблеме. В первом разделе обзора А.Ю. Тарасова анализирует современные представления о когнитивных функциях, компонентами которых являются способность к обучению, формирование памяти, исследовательское поведение, реакция на новое, а также способность к решению элементарных логических задач. Автор дает характеристику методов исследования различных видов обучения у животных (пространственной памяти, способности к решению задач на экстраполяцию). В обзоре представлены данные по изучению генетических основ поведения животных, в том числе с применением методов генетической селекции. А.Ю. Тарасова описывает селекцию мышей на высокие показатели решения теста на экстраполяцию, в результате которой была получена линия ЭКС, использованная в данной работе. Во второй и третьей главах обзора литературы автор характеризует реакции тревоги и страха и реакцию на новизну у лабораторных животных, описывает

основные методы их исследования, а генетические различия в уровне тревожности и реакции на новизну у грызунов разных линий. Анализ современной литературы позволяет автору четко обосновать цели и задачи собственного диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» представлено описание использованных экспериментальных животных – мышей разных поколений селективных линий и нокаутных животных. Глава содержит также подробную характеристику широкого спектра использованных автором поведенческих методов исследования способности к обучению, уровня тревожности и реакцию на новизну. Далее автором представлено описание метода анализа уровня нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа. В конце главы охарактеризованы методы статистической обработки результатов. Глава «Материалы и методы» очень хорошо иллюстрирована.

В главе «Результаты исследования» представлены итоги собственных экспериментов А.Ю. Тарасовой, глава состоит из 7-и разделов. Первые три раздела работы посвящен изучению когнитивных функций, реакции на новизну и уровня тревожности мышей различных генотипов. В 4-ом разделе представлены результаты изучения влияния метилглиоксаля на поведение мышей, селективных по размеру мозга, в 5-ом – уровня агрессии у мышей линий ЭКС и КоЭКС. Результаты изучения нейроморфологических показателей у мышей различных генотипов представлены в 6-м разделе, оценка влияния «обогащенной среды» на поведение - мышей линий ЭКС и КоЭКС в 7-м разделе результатов. Такой порядок изложения несколько затрудняет понимание полученных результатов, вероятно, лучше было бы представлять результаты, полученные на каждой линии, отдельно.

Автором были проведены исследования поведения мышей линии ЭКС, селективной ранее по способности к решению задач на экстраполяцию. Было показано, что в поколениях 15-18 не сохраняются изменения в способности к экстраполяции, однако результатом селекции стало улучшение когнитивных способностей в тесте на поиск входа в укрытие, проявление

признаков неофилии, снижение тревожности-осторожности и увеличение ситуативной тревожности-страха. У мышей ЭКС также наблюдалась более низкая межсамцовая агрессивность, но более интенсивная агрессия хищника. Кроме того, результатом селекции стало возрастание относительного веса мозга. Изучение влияния пребывания животных условиях обогащенной среды показало, что такое воздействие влияет на мышей обеих линий, но эти различия были более четко выраженными у мышей ЭКС.

При выполнении диссертационной работы А.Ю. Тарасова также исследовала поведение мышей других отличающихся генотипов (линии БМ и ММ и мышей-нокаут по гену β -аррестина 2). Автором было показано, что, более чем через 10 поколений после прекращения селекции на вес мозга, животные сохранили достоверные различия по этому признаку, также как и некоторые межлинейные различия в поведении. Мыши линии ММ характеризовались более высокой тревожностью и депрессивностью, в том числе после введения метилглиоксаля. Полученные автором результаты свидетельствуют о важности оценки эффектов фармакологических препаратов на животных разного генотипа.

В главе обсуждение А.Ю. Тарасова анализирует полученные результаты, сопоставляет их с данными литературы, высказывает предположения о механизмах зарегистрированных отличий поведения мышей с различным генотипом. Текст диссертационной работы А.Ю. Тарасовой завершается разделом «Заключение», в котором автор обобщает полученные результаты. На основании проведенной работы автором сделаны обоснованные выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

А.Ю. Тарасовой выполнен большой объем экспериментальной работы и получены новые и очень интересные данные. Все основные результаты диссертации опубликованы в научной печати, доложены и обсуждены на конференциях. Автореферат полностью отражает основное содержание работы. Существенных замечаний по содержанию диссертационной работы нет. Однако при чтении работы возникли следующие вопросы:

- в отношении линий БМ и ММ указано, что начиная с F22 мышей размножают без «поддерживающего» отбора на относительный вес мозга. Проводится ли «поддерживающий» отбор при селекции линии ЭКС?

- метод «Распознавание нового предмета. Тест в ЗКЛ». Адаптировали ли предварительно животные к экспериментальной камере? Почему это «новый объект», если объект тот же, а изменяется его положение? Что позволяет животному ориентироваться в лабиринте?

- метод оценки «реакции на новый предмет в камере с 3 отсеками». Была ли предварительная адаптация? Использованный тест аналогичен «Методу распознавания объекта», который обычно применяют для оценки когнитивных функций. Вы обсуждаете результаты этого теста только с точки зрения боязни нового объекта. Сравнивали ли результаты первой (одинаковые объекты) и второй (старый/новый объекты) посадки? Это позволит оценить степень запоминания объекта.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.06 – «Нейробиология» (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Тарасова Александра Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.06 – «Нейробиология».

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,

старший научный сотрудник
кафедры физиологии человека и животных
биологического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

Левицкая Наталья Григорьевна



подпись

«19» ноября 2018 г.

Контактные данные:

тел.: , e-mail: nlevitskaya@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 03.00.13 – физиология



Адрес места работы:

119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет
МГУ имени М.В. Ломоносова

Тел.: +7(495) 939-2895; e-mail: info@mail.bio.msu.ru

«19» ноября 2018 г.