



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ им. Н.К. КОЛЬЦОВА РАН**

ул. Вавилова д. 26, Москва, 119334  
Тел.: (499) 135-33-22. Факс (499)135-80-12. E-mail: info@idbras.ru  
ОКПО: 02699062 ОГРН 1027700450800 ИНН/КПП 7736044850/773601001  
<http://idbras.ru>

24.11.2021 № 12506/01-384/2  
На № 12402/03/6224 от 11.10.2021

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института биологии развития  
им. Н.К. Кольцова РАН,  
Д.С.Н., член-корреспондент РАН  
Васильев Андрей Валентинович



**ОТЗЫВ**

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН о научно-практической значимости диссертационной работы Смирнова Кирилла Сергеевича «Сенсорные факторы развития нервной системы у крыс с генетической предрасположенностью к абсансным приступам», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.5. — «Физиология человека и животных» (биологические науки).

***Актуальность темы исследования***

Диссертационная работа Кирилла Сергеевича Смирнова посвящена важной теме биологии и медицины – изучению влияния нарушений сенсорного восприятия в раннем постнатальном развитии на формирование пик-волновой активности у животных, генетически предрасположенных к проявлению абсансных приступов. Внезапные, относительно короткие, генерализованные и обычно бессудорожные приступы на уровне активности мозга характеризуются пик-волновыми разрядами (ПВР) на электроэнцефалограмме. У человека это выражается в кратковременном нарушении сознания. Наиболее распространённое заболевание, при котором наблюдаются ПВР - это детская и

юношеская абсансные эпилепсии. Основной моделью на животных, которая принята как для исследования самого феномена, так и для скрининга противоэпилептических препаратов, является генетическая линия крыс WAG/Rij. Эта линия выведена из линии Wistar, у которой в популяции бывает до 30% особей с проявлениями пик-волновой активности. Хотя предрасположенность к абсансам у крыс линии WAG/Rij генетическая, но ПВР формируется на основе специфической организации нейронных отшений, складывающихся в раннем развитии мозга. Актуальность работы К.С. Смирнова определяется во многом именно онтогенетическим подходом к проблеме. Другая особенность работы, придающая ей особую актуальность – формирование комплексного представления о процессе созревания нервной системы, предрасположенной к ПВР, взаимозависимости темпов созревания систем и поведенческих особенностях крысят, в связи с их эпилептическим статусом. Особенно важна эта сторона работы в связи с тем, что у детей фармакологическое подавление абсансов не снимает нарушений внимания, обучаемости, эмоционального статуса, которые являются основными сопутствующими когнитивными нарушениями при эпилепсиях с абсансными приступами.

#### ***Новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации***

К.С. Смирнов впервые проанализировал связь пик-волновой активности и выраженности ПВР с поведенческими параметрами. Показал, что у взрослых животных наличие симптомного фенотипа было связано с пониженной тревожностью и сниженной способностью к обучению. Впервые показал, что сниженная способность к обучению у симптомных крыс была связана с более медленным определением связи между условными и безусловным стимулами и повышенной импульсивностью.

К.С. Смирновым в представленной работе впервые проанализировано влияние ограничения сенсорного притока от вибрисс в различные чувствительные периоды созревания вибротактильной системы на формирования ПВР, было обнаружено, что состригание вибрисс ведет к изменению динамики ПВР и увеличению количества ПВР в возрасте 5 месяцев вне зависимости от периода воздействия.

Анализируя влияния ограничения сенсорного притока в разные сензитивные периоды созревания вибротактильной системы диссертант впервые показал, что

состригание вибрисс в первый сензитивный период ведет к задержке открытия глаз и манипуляторной активности передних конечностей, а состригание во второй период приводит к сближению сроков открытия глаз и начала ходьбы, появлению корреляции между ними, а также к исчезновению корреляционных



связей между массой тела и сроками появления различных форм поведения. Таким образом, К.С. Смирнов впервые показал, что при ограничении сенсорного притока от вибрисс в период появления вибротактильных движений происходит реорганизация поведения.

Выводы, сформулированные в диссертации К.С. Смирнова, являются новыми и расширяют область знаний о механизмах эпилептогенеза на модельных животных, об особенностях поведенческих нарушений, связанных с абсансными приступами и влиянии нарушений сенсорного притока в раннем развитии животных на выраженность и особенности пик-волновой активности взрослых животных.

### ***Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений***

Достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на большом объеме экспериментальных данных, полученных с помощью современных методов анализа. Выводы соответствуют поставленным задачам и согласуются с полученными результатами. Высокий уровень полученных результатов подтверждается публикациями результатов работы в шести статьях в рецензируемых журналах и апробацией работы на российских и международных конференциях и симпозиумах.

### ***Общая структура работы***

Диссертация К.С. Смирнова построена по традиционному плану и состоит из Введения, Обзора литературы, разделов «Материалы и методы исследования», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы» и списка цитированной литературы. Работа изложена на 126 страницах, содержит 22 рисунка и 5 таблиц.

Список литературы включает 299 ссылок на цитируемые источники, из них 10 - отечественные.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность темы выбранного исследования, формулирует цель и задачи исследования, отмечает научную новизну и практическую значимость работы, дает сведения о публикациях и выступлениях на научных форумах.

Раздел «Обзор литературы» дает полное и детальное представление о состоянии изучаемой проблемы. В нем последовательно, в девяти подразделах рассматривается состояние области, в которой проводится диссертационное исследование. Дается описание феномена абсансных приступов у человека и существующих к настоящему моменту моделей абсансов на животных. Описывается феномен пик-волновой активности у крыс линии WAG/Rij и сопутствующие абсансным приступам нарушения как у человека, так и у той линии крыс, на которой работает диссертант. Дается описание известных к настоящему времени влияний внешних факторов на формирование пик-



волновой активности у крыс и роли вибротактильной системы в генерации разрядов. В завершении обзора приводятся данные о сензитивных периодах развития вибротактильной системы и о влиянии ограничений функционирования системы вибрисс на поведение и общую физиологию развивающихся и взрослых крыс.

Эти главы могут быть полезны при подготовке лекций и семинаров. Третий раздел Обзора литературы обобщает современное состояние и лаконично подводит читателя к решаемым проблемам. Обзор хорошо структурирован и производит очень хорошее впечатление.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны схемы экспериментов, исследуемые группы животных и методики проведенных исследований. Для решения поставленных задач был привлечен арсенал современных методов регистрации поведения и статистической обработки, позволяющий представить общую картину процесса развития поведения животного. Также применялись стандартные электроэнцефалографические методы.

Раздел «Результаты» состоит из пяти больших подразделов. Первая часть посвящена исследованию влияния ограничения сенсорного притока от вибрисс в раннем онтогенезе на характеристики пик-волновых разрядов у взрослых животных. Затем приводятся результаты исследования влияния эпилептического фенотипа и ограничения сенсорного притока от вибрисс на раннее развитие поведения крысят. А в следующих частях работы анализируются результаты ограничения сенсорного притока от вибрисс в связи с эпилептическим фенотипом на исследовательское поведение, на тревожность и на обучение крыс.

В разделе «Обсуждение» автор логично и подробно анализирует полученные результаты, используя собственные данные и обширную литературную базу.

В следующем разделе - «Заключение» - автор обобщает полученные результаты и лаконично подводит к «Выводам», которые полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

### ***Замечания и пожелания по диссертации***

Принципиальных замечаний по диссертационной работе К.С. Смирнова нет. Представленный автором экспериментальный материал добротен, достоверен и получен с помощью адекватных современных методов. Текст очень хорошо написан и выверен, рисунки информативны.

Однако есть несколько вопросов к автору, которые требуют пояснения.

1) крысы линии WAG/Rij являются общепризнанной валидной моделью, воспроизводящей особенности абсансов, и на ней проводится скрининг противоэпилептических препаратов (Kupferberg, 2001). При этом в



литературе существует утверждение (Russo et al., (2016), что все особи этой линии проявляют ПВР («all individuals exhibit spike-wave discharges (SWDs) on their EEGs»). Существенной особенностью диссертационной работы К.С. Смирнова является сопоставление данных на особях, имеющих ПВР во взрослом состоянии и не имеющих таковых. Выявление в популяции животных, которых автор именуется «бессимптомными», по-видимому является большой удачей сотрудников лаборатории, которая позволяет получать очень интересные и неожиданные данные. Однако, возникает вопрос – почему существует такое расхождение с литературными данными?. Автор указывает, что в популяции крыс линии WAG/Rij, с которой он работает, у 25% животных не формируются ПВР (стр. 8). В автореферате на стр. 13 указана немножко другая цифра – 30,1 %. Хотелось бы уточнить – а) какая же доля популяции проявляет ПВР, б) касается ли это (большой процент «бессимптомных» животных) только локальной популяции в Институте ВНД или свойственно и другим отечественным популяциям.

2) Дискуссионные вопросы, терминологического характера:

Очень позитивно воспринимается обсуждение в обзоре литературы правомочности использования термина «критический период» по отношению к наблюдаемым процессам раннего развития поведения у крысят. Совершенно справедливо диссертант отдает предпочтение термину «сензитивный период». К сожалению, в разделе «Научная новизна» у автора самого проскользнула фраза про «критический период».

Хотелось бы более четкой формулировки понятия «опорная точка развития». Судя по перечню ОТР, который дается в тексте – они включают и реально существенные этапы (например, открытие глаз, начало ходьбы) и просто достаточно просто измеримые исследователем параметры физического развития крысенка. Это по сути своей - маркеры, по которым можно оцифровать процесс индивидуального развития животного. Маркеры, безусловно удобные, но они не всегда отражают какие-то ступени развития. Если диссертант согласен с этим, то было бы правильно несколько изменить формулировку пункта 3 «положений, выносимых на защиту». А именно - проще всего, убрать первое предложение и оставив описание по существу обнаруженного явления.

Все эти замечания не имеют существенного значения в отношении содержания работы.

Кроме того, конечно имеется ряд недочетов, связанных с оформлением работы, но не затрагивающих сути работы и не изменяющих положительного впечатления о ней:

1. На рисунках оставлено латинское обозначение возраста крысят (Pn 1 и т.д.) а в тексте используется кириллический стиль (ПД 1 и т.д.). На стр. 35 в одном абзаце употребляются оба варианта написания.



2. Забавно выглядит неоднократно употребляемая ссылка «Шишелова and Раевский»
3. Чрезвычайно редко (!) но встречаются опечатки и технические сбои.

### ***Значимость полученных автором результатов для науки и практики***

Работа К.С. Смирнова выполнена на высоком методическом уровне и содержит новые данные, которые актуальны не только для фундаментальной биологии, но и для медико-биологической разработок. Диссертант выделил внутри популяции крыс линии WAG/Rij особей, имеющих бессимптомный фенотип, что позволяет существенно усилить достоверность фармакологических исследований в области абсанс эпилепсии. Эта находка позволяет группу «бессимптомных» животных использовать в качестве «идеального» контроля к «симптомным» животным, поскольку данные животные гораздо ближе генетически, чем крысы других линий.

Сравнение эпилептических фенотипов является перспективным направлением при исследовании генетических особенностей и молекулярных путей, ведущих к формированию ПВР, что может привести к обнаружению новых мишеней для фармакологического воздействия.

Обнаружение у крыс с «симптомным» фенотипом сниженной способности к обучению и повышенной импульсивности, также выявляемых у пациентов, имеющих абсансные приступы, позволяет использовать крыс линии WAG/Rij для исследования механизмов формирования когнитивных нарушений, сопутствующих эпилепсиям с абсансными приступами.

Было обнаружено, что решающую роль в эпилептогенезе ПВР играет не период, а длительность воздействия - ограничения сенсорного притока от вибрисс.

Эти данные могут быть полезны при формировании подходов к лечению соответствующих неврологических заболеваний.

### ***Степень достоверности результатов.***

Полученные К.С. Смирновым результаты имеют высокую степень достоверности, поскольку подтверждается достаточным количеством экспериментальных животных, большим числом наблюдений, использованием, современных методов статистического анализа.

Выводы, сформулированные в диссертации, подкреплены фактическими данными, представленными в рисунках и таблицах.

### ***Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации***

Полученные в диссертационной работе Кирилла Сергеевича Смирнова результаты и выводы могут быть использованы в различных учреждениях, занимающихся проблемами неврологии, а также при подготовке научно-педагогических кадров в РНИМУ им. Н.И. Пирогова, МГМУ им. И.М. Сеченова и МГУ имени М.В. Ломоносова.

**Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации**

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Кирилла Сергеевича Смирнова «Сенсорные факторы развития нервной системы у крыс с генетической предрасположенностью к абсансным приступам», является законченной научно-квалификационной работой. Работа содержит решение актуальной научной задачи и имеет существенное значение для физиологии нервной системы, исследований механизмов эпилептогенеза и фармакологических исследований.

Диссертационная работа К.С. Смирнова полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 - «Физиология человека и животных» (биологические науки).

Настоящий отзыв обсужден, одобрен и утвержден на заседании объединенного семинара профильных лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН: лаборатории нейробиологии развития, лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций, лаборатории сравнительной физиологии развития и лаборатории физиологии рецепторов и сигнальных систем (протокол № 3 от 22 ноября 2021 г.).

Заведующий лабораторией  
нейробиологии развития  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Института биологии  
развития им. Н.К. Кольцова РАН (ИАБ РАН)  
доктор биологических наук

Захаров Игорь Сергеевич

«Подпись И.С. Захарова удостоверяю»

Ученый секретарь ИБР РАН,  
кандидат биологических наук, доцент



Хабарова Марина Юрьевна