

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Смагина Дмитрия Александровича на тему: **«Повторный опыт агрессии и последствия ее депривации у самцов мышей: исследование поведенческих и нейробиологических изменений»**, представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук в специализированный Диссертационный совет Д 002.020.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Известно, что повторяющаяся агрессия является симптомом многих заболеваний, таких как маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, посттравматический синдром, аутизм, болезнь Альцгеймера, шизофрения и др.. Очевидно, что исследование нейробиологических механизмов этого феномена является актуальной социальной и медицинской задачей. Диссертационная работа Смагина Д.А. посвящена изучению последствий повторяющегося опыта агрессии в ежедневных внутривидовых конфронтациях, вызывающего у мышей развитие патологии поведения. Впервые был исследован феномен усиления агрессивности у самцов после периода депривации – прекращения агонистических взаимодействий. Внимание в этой работе было уделено, прежде всего, исследованию возможности коррекции агрессивного поведения как с помощью фармакологических препаратов, используемых в клинике для снижения агрессивности у больных, так и источников положительного подкрепления. Однако фармакологическое воздействие, изменение условий содержания и социальной среды оказало очень малое влияние. Препараты достаточно эффективно снижали агрессивность у самцов мышей с небольшим опытом агрессии и не оказывали существенного эффекта у особей с длительным опытом агрессии, что прямо свидетельствует о больших нейрохимических изменениях, происходящих в мозге под влиянием повторного

опыта агрессии. Впервые автором показано увеличение пролиферации клеток в гиппокампе, и снижение нейрональной активности в миндалине под влиянием повторного опыта агрессии, что, несомненно, является важным результатом работы. В работе Смагина Д.А. также были исследованы особенности изменения поведения и психоэмоционального состояния. Причем, показано, что многие изменения в мозге и поведении, которые возникли под влиянием повторного опыта агрессии, например, тревожность или изменения процесса нейрогенеза, длительно сохраняются после прекращения агонистических взаимодействий, наряду с усилением агрессивности самцов. Данная работа имеет большую теоретическую и практическую значимость и представляет интерес для специалистов в области психологии, криминалистики, психиатрии и педагогики.

Диссертация изложена на 123-ти страницах машинописного текста и построена по традиционному плану, включая в себя Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты исследований и обсуждение, Общую дискуссию, а также Выводы и Список литературы, включающий 259 источников. Работа проиллюстрирована 22-мя рисунками и 14-ю таблицами.

Обзор литературы посвящен агрессивному поведению, его классификации, нейроанатомии и нейрохимии, а также исследованиям эффектов повторного опыта агрессии на поведение животных. Описываются модели агрессивного поведения животных и механизмы агрессивного поведения, а также анатомические структуры головного мозга, вовлеченные в регуляцию агрессивного поведения на основе анализа данных литературы. Проводится анализ литературных данных, описывающих вовлеченность серотонергической, дофаминергической, опиоидергической и ГАМКергической систем мозга в регуляцию агрессивного поведения. Описываются особенности проявления повышенной (патологической) агрессии. Последняя глава посвящена описанию модели повторяющейся агрессии на мышах, использованной в работе.

Глава «Материалы и методы» подробно описывает экспериментальных животных, модель формирования агрессивного поведения, поведенческие тесты, схемы введения фармакологических препаратов, а также схемы («протоколы») проведенных опытов, также подробно описаны методы статистической обработки. Глава дает полное представление о «материально-технической» части работы. Результаты, приведенные в диссертационной работе Смагина Д.А., получены на большом экспериментальном материале. Используемая поведенческая методика трудоемка и требует большого опыта и знаний механизмов агонистического поведения мышей. Исследования проводились с использованием современных экспериментальных методик на современном лабораторном оборудовании.

В главе «Результаты исследований и обсуждение» представлены данные, свидетельствующие о том, что период депривации от агонистических взаимодействий, усиливая агрессивность самцов мышей, не влияет на измененные под влиянием повторного опыта агрессии показатели двигательной и исследовательской активности, уровень тревожности и агрессивной мотивации. Предоставление самцам с повторным опытом агрессии во время периода депривации источника положительного подкрепления – раствора сахарозы ослабляет проявление агрессивного поведения после депривации, а проживание в комфортных условиях с самками приводит к усилению агрессивной мотивации и агрессивности. Повторный опыт агрессии модифицирует эффекты препаратов, используемых в клинике в комплексной терапии патологических состояний, сопровождающихся повышенной агрессивностью: вальпроата натрия, хлорида лития и налтрексона. Об этом свидетельствуют такие факты, как снижение агрессивности у самцов мышей с кратковременным опытом агрессии и практически полное отсутствие эффекта у самцов с длительным опытом агрессии.

У самцов с 20-ти дневным опытом агрессии увеличивается пролиферация клеток, оцениваемая числом Brdu-положительных клеток в субгранулярной

зоне зубчатой извилины гиппокампа, которая сохраняется и после периода депривации. У самцов с 10-ти дневным опытом агрессии в этой области увеличивается нейрональная активность, оцениваемая по числу c-Fos-положительных клеток, которая затем динамически снижается у самцов с 20-ти дневным опытом и после депривации. Под влиянием повторного опыта агрессии нейрональная активность в базолатеральной области миндалины снижается.

В главе «Общая дискуссия» автор обсуждает и обобщает результаты, полученные в ходе проведения экспериментов.

Работа посвящена актуальной проблеме нейробиологии, исследующей влияние длительного воздействия негативной социальной среды на последующее поведение и психоэмоциональное состояние индивидов. Экспериментальный подход, позволяющий исследовать последствия повторного опыта агрессии у самцов мышей, может быть полезен для изучения механизмов развития повышенной агрессивности и при разработке адекватных способов ее фармакологической коррекции. Исследование пролонгированных последствий повторяющейся агрессии, являющейся симптомом патогенеза многих психоэмоциональных и неврологических заболеваний, позволяет расширить современные представления о механизмах нейрональной пластичности, вовлекающей молекулярно-клеточный уровень регуляции поведения в мозге. Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в установлении долговременных изменений нейрогенеза и нейрональной активности в структурах лимбической системы мозга.

По результатам исследований опубликовано 17 работ, из них 10 статей в рецензируемых зарубежных (5) и отечественных (5) журналах.

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методических подходов, соответствующих поставленным задачам, точностью статистической обработки полученных результатов.

Полученные данные обогащают представления о механизмах влияния повторного опыта агрессии, актуальны и важны для понимания его последствий.

**Заключение:** Диссертационная работа Смагина Д.А. «Повторный опыт агрессии и последствия ее депривации у самцов мышей: исследование поведенческих и нейробиологических изменений» является самостоятельной и законченной научно-квалификационной работой. Содержит новые научно-исследовательские результаты в области нейробиологии и физиологии. Полученные автором результаты достоверны, статистический анализ данных проведен корректно, выводы обоснованы. По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, методическому уровню и научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Д.А. Смагина полностью соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Смагин Дмитрий Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01. – физиология.

Профессор кафедры «Прикладная психология»,  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Петербургский государственный  
университет путей сообщения Императора Александра I»

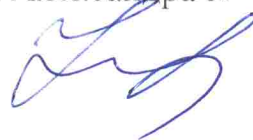
доктор биологических наук, профессор

почтовый адрес: 198302

Санкт-Петербург, ул. Морской пехоты, д. 10, корп. 2, кв. 1.

Тел. +79117489645

E-mail: klemtina@yandex.ru



Е.И. Николаева

