

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Глинина Тимофея Сергеевича «Пути стабилизации и дестабилизации генома клеток костного мозга мыши при действии ольфакторных хемосигналов», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Диссертационная работа Т.С. Глинина посвящена, несомненно, актуальной проблеме – изучению механизмов влияния на цитогенетические процессы социального взаимодействия конспецифичных особей через обонятельные стимулы. Сам факт такого влияния был установлен ранее, но его механизмы оставались мало изученными.

Автором выявлен эффект увеличения частоты нарушений митоза в клетках костного мозга с максимумом выраженности через 24 часа после предъявления самцам мышей запаха 2,5-диметилпиразина (2,5-ДМП), который выделяется самками мышей в стрессорных условиях переуплотнённого содержания. С использованием нового метода – ДНК комет – установлено, что значительно раньше (с максимумом через 2 часа) в тех же клетках обнаруживаются микроповреждения ДНК. Автору удалось доказать, что действие на самцов мышей 2,5-ДМП опосредовано активируемой при стрессе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, что выразилось в увеличении концентрации в плазме крови кортикостерона через 30 минут после предъявления самцам данного запаха. Через 60 минут было выявлено также снижение концентрации окситоцина – противодействующего эффектам кортикостерона гормона, уровень которого по литературным данным (Neumann et al., 2000; Опака, 2004) также повышается при действии различных стрессогенных факторов. К сожалению, в данном исследовании фазы увеличения концентрации окситоцина обнаружено не было. Возможно, эта фаза имеет место раньше, чем 30 минут после воздействия 2,5-ДМП, так как окситоцин синтезируется в гипоталамусе, а затем выделяется в гипофизе, в отличие от кортикостерона, образуемого в коре надпочечников. Роль кортикостерона в индукции нарушений митоза доказана автором путём применения ингибитора синтеза глюкокортикоидов, метирапона, который снял повреждающий эффект 2,5-ДМП. Характерно, что другой стрессогенный фактор, иммобилизация, сходным образом вызывал нарушения митоза, и применение метирапона также блокировало этот эффект. С использованием искусственной аносмии, вызванной обработкой носа сульфатом цинка, автор показал, что цитогенетические эффекты предъявления запаха 2,5-ДМП полностью зависимы от его рецепции обонятельным эпителием носовой полости. Эта зависимость нашла отражение и в результатах фМРТ главных обонятельных луковиц – отделов мозга, куда проецируются

сенсорные нейроны обонятельного эпителия. Странно, однако, что ответ на запах 2,5-ДМП состоит в снижении оксигенации главных обонятельных луковиц, т.е. активация сенсорных нейронов обонятельного эпителия данным запахом приводит к **снижению** активности неизвестно каких, но очень многих, нейронов в луковице. Может быть, автор попробует высказать какие-нибудь соображения по этому поводу? Все вышеперечисленные полученные автором факты свидетельствуют о новизне исследования. Совсем новыми, насколько мне известно, являются и данные о протекторном эффекте хемосигналов одиночных самок (ХСО), в которых отсутствует 2,5-ДМП. Автором показано, что при одновременном предъявлении ХСО и 2,5-ДМП эффект последнего, состоящий в увеличении частоты нарушений митоза, полностью нейтрализуется. Автор представил доказательства, что эффект ХСО при его изолированном предъявлении, состоящий в снижении частоты нарушений митоза, зависит от рецепции данного коктейля запахов обонятельным эпителием носовой полости, что подтверждается и данными фМРТ об активации некоего пула нейронов главной обонятельной луковицы при предъявлении ХСО. При этом предъявление ХСО не сопровождалось изменениями концентрации в крови ни кортикостерона, ни окситоцина, что, по-видимому, свидетельствует о том, что нейтрализующее действие ХСО осуществляется не через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Автор показал также, что запах ХСО обладает радиопротективным действием, снижая частоту нарушений мейоза при воздействии рентгеновским излучением.

Теоретическая значимость данной работы велика, прежде всего, тем, что впервые выявленные в ней факты ставят множество новых вопросов, в частности, о путях реализации эффектов ХСО. Результаты работы имеют потенциальное практическое значение для медицины в плане дальнейшего исследования отдельных химических компонентов ХСО и их возможного применения в качестве антимуtagenных препаратов.

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений.

Высоко оценивая данную работу, хочу, тем не менее, сделать несколько замечаний.

1. Представляется странным, что в автореферате отсутствует какое-либо упоминание вомероназального органа (ВНО), как долго считалось, ответственного за восприятие большинства феромонов, в отличие от обонятельного эпителия носовой полости (ОЭНП), отвечающего за восприятие разных других запахов. Сейчас стало ясным, что сенсорные нейроны ОЭНП активируются многими, если не всеми, ольфакторными стимулами, включая

феромоны, и, наоборот, нейроны ВНО могут реагировать на запахи, которые необязательно являются феромонами (Slotnik et al., 2010; Eur J Neurosci. 2010 Mar;31(6):1108-16; PMID: 20377623). Имеются данные, что обработка носовой полости самцов мышей сульфатом цинка не нарушает функции вомероназального органа (Keller et al., Chem Senses. 2006 Oct;31(8):753-62; PMID: 16901952), однако обнаружение запаха нейронами ОЭНП, по-видимому, необходимо для захвата образца воздуха вомероназальной системой (Slotnik et al., 2010). Поэтому обнаруженная в работе зависимость эффектов 2,5-ДМП от обонятельного эпителия, установленная по результатам применения сульфата цинка, не свидетельствует о том, что индукция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы осуществляется именно через проекции сенсорных нейронов обонятельного эпителия. В это могут быть вовлечены и сенсорные нейроны ВНО. И было бы крайне интересно посмотреть на результаты фМРТ не только в главной, но и в добавочной обонятельной луковице, куда проецируются нейроны из ВНО.

2. К сожалению, в автореферате отсутствуют ссылки на отечественных учёных, которые поставили проблему системной (организменной, нейрогормональной) регуляции генетических и цитогенетических процессов (Ю.Я. Керкис, М.Е. Лобашев, В.В. Пономаренко), а также их последователей, которые развивали и конкретизировали эту тему. Не сомневаюсь, что автор знает все эти работы. Но отдать дань уважения хотя бы основоположникам, мне кажется, было нужно.

3. Относительно недостатков представления экспериментальных данных в автореферате. В подписях к целому ряду рисунков указывается, что сравнения между вариантами опыта проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Множественные сравнения средних по результатам ANOVA всегда (и по Тьюки, и по Шеффе, и по LSD) проводятся для одного (единого) уровня значимости. Автор же указывает разные вероятности отвергания нулевой гипотезы при сравнении отдельных вариантов опыта. Не проще ли было просто указать, что сравнения средних проводили *t* критерием Стьюдента? Аналогично, есть ссылки на применение критерия Краскела-Уоллиса (Рис. 3), тогда как фактически сравнения проводили тестом Манна-Уитни.

Сделанные замечания не затрагивают сути диссертационной работы и не снижают её научной значимости.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных данных представленная

диссертационная работа Глинина Тимофея Сергеевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а соискатель заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07- генетика.

09.04.2018

Камышев Николай Григорьевич, д.б.н., с.н.с.

к.б.н. - 25.11.1981 03.00.15 - генетика

д.б.н. - 14.01.2000 03.00.13 - физиология человека и животных

Заведующий лабораторией сравнительной генетики поведения  
федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук,  
Адрес: 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова 6

Телефон: +7(921)5901172

e-mail: nkamster@gmail.com



Н.Г. Камышев

Подпись руки Камышева Н.Г.  
удостоверено Сидорова А.А.  
Зав. канцелярией Андреева С.А.