

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор – начальник  
Управления научной политики  
и организации научных исследований

МГУ имени М.В.Ломоносова,  
А.А.Федянин  
«    »    2017 года



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Митрухиной Ольги Борисовны «Формирование функциональных соматотопических зон в коре головного мозга крыс во время критического периода развития», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

**Актуальность исследования.** Диссертационная работа Ольги Борисовны Митрухиной посвящена актуальной проблеме – изучению динамики установления топографических связей в соматосенсорной коре крысы в раннем онтогенезе. Актуальность темы объясняется тем, что относительно процесса формирования межструктурных и межнейронных связей в раннем онтогенезе сохраняется много нерешенных вопросов, в частности, о значении координации пре- и постсинаптической нейронной активности в формировании синаптических контактов.

**Структура и содержание работы.** Диссертационная работа Митрухиной О.Б. построена по традиционному плану, изложена на 144 страницах текста и состоит из следующих разделов: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты исследований, Обсуждение результатов, Заключение, Выводы и Список литературы. Работа иллюстрирована 2 таблицами и 45 рисунками.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулирована цель и задачи исследования, а также описана новизна и значимость полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту. Поставлены и кратко обоснованы основные цели и задачи работы: изучить начальное функциональное состояние соматотопических зон в соматосенсорной коре новорожденных крыс, соответствующих проекциям усов, и динамику топографического разделения проекционных зон в критический период онтогенетического развития; охарактеризовать развитие вызванной электрической активности в соматосенсорной коре в соотношении с динамикой топографической структуризации.

В весьма обширном Обзоре литературы, составленном по материалам 342 источников, подробно освещены следующие вопросы: онтогенетическое развитие электрической активности коры головного мозга, в частности, коры головного мозга грызунов; организация и раннее развитие сенсорной системы усов (вибрисс), в особенности формирование проводящих путей и представительства вибрисс в соматосенсорной коре в течение первой постнатальной недели; также рассмотрены факторы, влияющие на специализацию зон представительства вибрисс в коре, связанные с пластичностью таламо-кортикальных проекций вибрисс. Большое место в литературном обзоре занимает подробное описание характера и динамики электрической активности, в частности, ритмической активности в дельта-, альфа-, бета-, и гамма- диапазонах, в развивающейся соматосенсорной коре в первую неделю онтогенеза.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны подготовка и проведение экспериментов с крысами в возрасте от рождения до 10 дней, регистрация оптического сигнала для определения локализации проекций усов на поверхность соматосенсорной коры, регистрация потенциалов поля и нейронной активности многоканальными микроэлектродами и внутриклеточная регистрация активности отдельных

нейронов; относительно кратко описаны методы статистического анализа экспериментальных данных.

В главе «Результаты исследований» представлены полученные в работе экспериментальные данные о первоначальной сегрегации проекций усов в коре у новорожденных крысят в первые два дня после рождения (P0-P1) и о дальнейшей сегрегации в течение первой недели после рождения (P0-P7). Результаты, полученные путем регистрации фокальных потенциалов поля и множественной нейронной активности, показали, что первоначально слабая сегрегация корковых проекций усов, наблюдаемая после рождения, в течение недели усиливается так, что рецептивные поля отдельных усов к концу первой недели почти не перекрываются. По данным авторов взрослый тип вызванных ответов в коре появляется уже на 2-3 дни жизни, когда каждый ус проецируется в свое отдельное представительство в коре. Показано, что в течение нескольких дней заметно меняется рисунок фокальных корковых ответов на стимуляцию отдельных усов – от сильных длительных отклонений потенциала в начале после рождения к вспышке высокочастотных колебаний в гамма диапазоне к концу первой недели. Выводы об усилении топографической сегрегации проекций усов, полученные в результате анализа потенциалов поля и многоканального отведения множественной нейронной активности дополняются данными, полученными при внутриклеточной регистрации. Автором проведен также частотный спектральный анализ потенциалов поля, вызванных стимуляцией основной для данного рецептивного поля и соседних вибрисс, и показано, что стимуляция основной вибриссы вызывает колебания потенциала поля в гамма-диапазоне ( $\approx 50$  Гц), а соседних – в альфа ( $\approx 10$  Гц) частотном диапазоне.

Диссертация завершается относительно кратким Обсуждением полученных результатов, Заключение и Выводами, в которых подводится итог проделанной работы.

Содержание диссертации соответствует указанной специальности – 03.03.01 – физиология.

Содержание автореферата соответствует содержанию и выводам диссертации.

Необходимо отметить стройность и цельность представленной работы, логичное и понятное изложение полученных данных, подробное и убедительное обоснование сделанных в работе выводов.

**Обоснованность, достоверность основных результатов и выводов.** В диссертационной работе Митрухиной Б.Е. применялись адекватные электрофизиологические методики, результаты корректно обработаны статистически. Достоверность полученных различий позволила автору сделать обоснованные выводы.

**Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.** По теме диссертации автором опубликованы и находятся в печати 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК (в том числе в высокорейтинговых международных - Cerebral Cortex, Frontiers in Neuroanatomy), и 4 тезисов докладов. Материалы диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях.

**Научная новизна полученных результатов и выводов.** В представленной работе получены новые данные о постнатальной динамике топографической организации в соматосенсорной коре крысы и о роли спектральных характеристик фокальных потенциалов в онтогенетической синаптической пластичности. Среди результатов работы следует специально отметить создание автором (в составе коллектива) атласа постнатального мозга крысы.

**Научно-практическая значимость полученных результатов и выводов.** Полученные результаты и выводы расширяют современные представления об онтогенетических механизмах формирования сенсорных карт в коре головного мозга. Составленный автором атлас постнатального развития мозга крысы должен

найти широкое применение в нейрофизиологических исследованиях онтогенетического развития мозга.

**Замечания к работе.** В целом, диссертационная работа Митрухиной О.Б. заслуживает высокой оценки. В работе можно отметить и некоторые недостатки, не влияющие, впрочем, на общую высокую оценку работы.

Так, в разделе «Результаты исследований» на рис. 20 обращает на себя внимание несоответствие между частями Б-Р2, Б-Р7 и В-МНА – например, на рис. 20, Б (Р7) видны два максимума распределения спайков на глубине  $\approx 0.6$  и  $\approx 1.1$ , а на рис. 20, В, (МНА) глубина ограничена  $\approx 0.8$ . Из подписи к рисунку неясно, что именно изображено на фрагменте Б. При сравнении частей Б и В видно, что демонстрируемая глубина регистрации в первый и второй дни на фрагменте Б разная, а на фрагменте В одинаковая.

Если судить только по представленным рисункам, то данные основанные на внеклеточной регистрации множественной нейронной активности (рис. 22) не согласуются (если не сказать противоположны) результатам внутриклеточного анализа (рис. 38). Так, рис. 22 показывает, что ответы на стимуляцию основного и соседних усов в первый (Р0) день больше чем в 4-7 дни, а на рис. 38, наоборот, ответы через несколько дней после рождения больше, чем в первый. Данные анализа внутриклеточных регистраций (о некотором увеличении с возрастом синаптических ответов на нетопографическую стимуляцию) также, по-видимому, опровергают предположение авторов (в конце раздела «Результаты исследований») о том, что «...развитие топографических связей между таламусом и корой обеспечивается ... двумя типами осцилляций: гамма-осцилляциями, которые специфично вызываются при активации топографического входа и способствуют его потенциации с последующей консолидацией этих топографических таламокортикальных синапсов, и альфа/бета-осцилляциями, которые активируются при стимуляции нетопографических входов (от

соседних вибрисс) и приводят к депрессии и последующему устранению этих aberrантных нетопографических синапсов».

Те же замечания относятся и к разделу «Обсуждение результатов», «Заключению» и «Выводам», построенным в основном на результатах анализа множественной нейронной активности и не учитывающим результатов, полученных при внутриклеточной регистрации, из которых следует, что на уровне синаптических ответов топографическая сегрегация сенсорных представительств усов в коре хорошо выражена уже в первый день жизни ( $5.9/1.4 \approx 4.2$ ) и повышается примерно вдвое в течение первой недели только за счет усиления ответов на стимуляцию основной вибриссы ( $17.1 / 2.2 \approx 7.8$ ).

Таким образом, основной дискуссионный вопрос к работе состоит в том, как объяснить разницу в динамике сегрегации, наблюдавшейся при внеклеточной и внутриклеточной регистрации. На наш взгляд, кажущееся противоречие между результатами внеклеточного и внутриклеточного анализа можно было бы легко объяснить, если сделать предположение об усилении внутрикоркового торможения, блокирующего способность слабых синаптических токов, вызванных раздражением соседних усов, вызывать импульсные ответы и ослабляющего импульсную реакцию на раздражение основной вибриссы (до уровня, наблюдаемого в первый день жизни, как на рис. 22).

Высказанные замечания носят в основном уточняющий и дискуссионный характер и не умаляют высокой оценки методики и содержания рецензируемой работы.

**Рекомендации по использованию результатов диссертации.** Результаты, полученные в ходе выполнения работы Митрухиной О.Б., и прежде всего составленный автором атлас постнатального мозга крысы, могут найти применение в соответствующих исследованиях в институтах физиологического профиля, в частности в Федеральном государственном учреждении науки

«Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН» и на кафедре физиологии человека и животных МГУ имени М.В.Ломоносова.

**Заключение.** Таким образом, диссертация Митрухиной Ольги Борисовны «Формирование функциональных соматотопических зон в коре головного мозга крыс во время критического периода развития», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, по актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01. – физиология.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и утвержден на заседании кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова 28 марта 2017 года, протокол № 3.

Ведущий научный сотрудник  
кафедры высшей нервной деятельности  
Биологического факультета МГУ,  
кандидат биологических наук



В.И. Майоров

Заведующий кафедрой высшей нервной деятельности  
Биологического факультета МГУ,  
доктор биологических наук, профессор



А.В. Латанов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Биологический факультет. Адрес: 119234, Россия, г. Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 12. Телефон: 8-495-939-28-37 Адрес электронной почты: [info@neurobiology.ru](mailto:info@neurobiology.ru)

