

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.180.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И
ПАТОФИЗИОЛОГИИ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15 декабря 2022 г., № 24

О присуждении Ширеновой Софье Дмитриевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Когнитивные и эмоционально-мотивационные нарушения у самцов и самок крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции: патофизиологические механизмы» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, принята к защите 23 сентября 2022 года, протокол № 17, диссертационным советом 24.1.180.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8; приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Ширенова Софья Дмитриевна, родилась 21.08.1995.

В 2019 г. окончила факультет психологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (специалитет) по специальности «Клиническая психология». В 2022 году окончила аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (ФГБНУ «НИИОПП») по специальности «Патологическая физиология». В настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории общей патологии нервной

системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Диссертационная работа «Когнитивные и эмоционально-мотивационные нарушения у самцов и самок крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции: патофизиологические механизмы» выполнена в лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Научный руководитель:

Крупина Наталия Александровна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Официальные оппоненты:

Григорьян Григорий Агаларович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории условных рефлексов и физиологии эмоций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук,

Абрамова Анастасия Юрьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией системных механизмов эмоционального стресса Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук – в своем положительном заключении, подписанном заместителем директора по научной работе, заведующей лабораторией регуляции функций нейронов мозга, доктором биологических наук, профессором РАН Рыбниковой Е.А. указано, что диссертационная работа представляет собой завершенную научно-квалификационную работу,

содержащую решение актуальной задачи современной патофизиологии: выявления негативных последствий длительной социальной изоляции и их патофизиологических механизмов в зависимости от пола, имеющей существенное значение для патофизиологии нервной системы. Диссертация соответствует пунктам 9–14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в последующих редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации), а её автор, Ширенова Софья Дмитриевна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Отзыв обсужден и утвержден на заседании Отдела физиологии и патологии ВНД, протокол № 8 от 21 ноября 2022 года.

Соискатель имеет 30 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 11 работ. Из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы, общим объёмом 71 страница, в которых изложены основные результаты проведенных исследований. Все статьи написаны в соавторстве, что обосновано комплексным характером проведённых исследований. В 3 статьях Ширенова Софья Дмитриевна является первым автором. В статье «Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex» (Brain Sci. 2020;10:799) авторский вклад Ширеновой Софьи Дмитриевны, отражённый в соответствующем разделе, допускает использование опубликованного материала для защиты диссертации. Недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем ученой степени, в диссертации отсутствуют. Сведения об опубликованных работах представлены в диссертации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Ширенова С.Д., Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. Динамика болевой чувствительности у самцов и самок крыс в условиях длительной социальной изоляции // Росс. журн. боли. – 2019. Т. 17, № 4. – С. 27-34. doi: 10.26731/RASP.2019.04.38 (Scopus)
2. Krupina, N.A., Shirenova, S.D., Khlebnikova, N.N. Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex // Brain

- Sci. – 2020. Vol. 10, 799. (29 p.), doi: 10.3390/brainsci10110799 (WoS, Scopus).
3. Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А. Длительная социальная изоляция приводит к снижению экспрессии предшественника BDNF и пролилэндопептидазы в структурах мозга крыс // Биохимия. – 2021. – Т. 86, № 6. – С. 857-870. doi: 10.31857/S0320972521060087 (RSCI).
Переводная версия: Shirenova S.D., Khlebnikova N.N., Krupina N.A. Long-Term Social Isolation Reduces Expression of the BDNF Precursor and Prolyl Endopeptidase in the Rat Brain. // Biochemistry (Moscow). – 2021. – Vol. 86, № 6. – P. 704-715. doi: 10.1134/S0006297921060080 (WoS, Scopus)
 4. Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А. Изменения социальности и предпочтения социальной новизны у самок крыс в условиях пролонгированной социальной изоляции // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. – 2022. – Т. 72, № 4. – С. 520-542. doi: 10.31857/S0044467722040104 (WoS)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

на диссертацию: отзыв ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, отзыв положительный, содержит вопросы, на которые соискатель дал исчерпывающие ответы;

отзывы на автореферат прислали:

1. **Гуляева Наталия Валерьевна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией функциональной нейрохимии нервной системы Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук;
2. **Абдурасулова Ирина Николаевна**, кандидат биологических наук, заведующая Физиологическим отделом имени И.П. Павлова, заведующая лабораторией нейробиологии интегративных функций мозга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»;
3. **Дубынин Вячеслав Альбертович**, доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных биологического

- факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
4. **Латанов Александр Васильевич**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой высшей нервной деятельности биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
 5. **Воронина Татьяна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»;
 6. **Шабанов Пётр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», и **Лебедев Андрей Андреевич**, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»;
 7. **Щетинин Евгений Вячеславович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат. В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, хороший методический уровень работы, практическая значимость.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Абрамова Анастасия Юрьевна – специалист в области физиологии эмоций, научные интересы связаны с вопросами системной регуляции физиологических ответов, перцептуального и эмоционального компонентов ноцицептивной чувствительности, иммунных реакций при стрессорных нагрузках, а также вопросами повышения индивидуальной устойчивости организма к развитию негативных последствий воздействия экстремальных факторов внешней среды;

Григорьян Григорий Агаларович – специалист в области нейрофизиологии, научные интересы включают изучение половых различий в эффектах провоспалительного стресса на эмоционально-мотивационное поведение, обучение и память крыс разного возраста, а также влияния социальной изоляции и обогащенной среды на эмоциональные и когнитивные функции крыс в сочетании с другими видами стресса.

Научная работа Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова Российской академии наук», связанная, в частности, с изучением патобиохимических изменений при стрессе, соответствует профилю работы Ширеновой С.Д.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая модификация модели длительной социальной изоляции у крыс обоего пола, начинающейся в раннем возрасте и продолжающейся на срок более 9 месяцев;

разработан новый подход к тестированию памяти у крыс в тестах условного рефлекса пассивного избегания и водного лабиринта Морриса, позволивший выявить особенности отсроченного воспроизведения ассоциативной и пространственной памяти спустя 4 месяца после обучения;

показано, что при длительной социальной изоляции у крыс обоего пола развиваются нарушения социального взаимодействия, болевой чувствительности, ассоциативного обучения и пространственной памяти, при этом более выраженные изменения характерны для самок; только у самок на ранних сроках социальной изоляции (2 месяца) выявлены признаки повышения агрессивного поведения и тревожности; на поздних сроках

социальной изоляции уровень тревожности был снижен как у самок, так и у самцов;

выявлена связь различий в поведении с различиями физиологических и нейрохимических показателей: только у самок обнаружено увеличение веса надпочечников, обнаружено снижение экспрессии предшественника нейротрофического фактора мозгового происхождения (proBDNF) во фронтальной коре мозга, гиппокампе и стриатуме, а также увеличение экспрессии синаптофизина в гиппокампе, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1 β и увеличение экспрессии пролилэндопептидазы (PREP) в гиппокампе, при этом у самцов выявлено снижение экспрессии PREP в стриатуме; только у самок был снижен уровень норадреналина в гиппокампе и повышен уровень метаболита дофамина 3-MT в гипоталамусе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

раскрыты противоречия в современных представлениях о воздействии стресса социальной изоляции, связанные с недооценкой адаптационных процессов при пролонгировании изоляции; предложены направления для дальнейших исследований;

предложена гипотеза о роли изменений экспрессии proBDNF и PREP в адаптации к стрессу длительной социальной изоляции, путем активации антиапоптотических механизмов;

применительно к проблематике диссертации результативно использована батарея методов комплексной оценки эмоционально-мотивационного поведения крыс, болевой чувствительности, социального поведения, формирования ассоциативного обучения и пространственной памяти; использованы современные методы оценки биохимических показателей – иммуноферментный анализ ELISA, вестерн-блот и высокоэффективная жидкостная хроматография.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

материалы работы могут быть рекомендованы для использования в учебных курсах по нормальной и патологической физиологии;

определены перспективы практического использования модели длительной социальной изоляции для поиска новых фармакологических соединений с ноотропными свойствами и соединений, оказывающих влияние на психоэмоциональную сферу, а также для поиска новых подходов к фармакологической коррекции и разработки комплексной патогенетической терапии, учитывающей половые особенности реагирования на стресс и действие препаратов; для изучения в трансляционных исследованиях биохимических и психосоматических изменений у людей в течение длительной социальной изоляции при выполнении профессиональных обязанностей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

идея базируется на анализе и обобщении опыта отечественных и зарубежных исследователей;

план экспериментального исследования составлен в соответствии с современными представлениями о методологии естественных наук;

результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана принципиальная воспроизводимость результатов исследования в трех сериях экспериментов;

эксперименты проведены с одобрения этического комитета ФГБНУ «НИИОПП», все процедуры проведены в соответствии с действующими правилами лабораторной практики;

использованы современные методы сбора данных, их статистической обработки и анализа; полученные результаты сопоставлены с данными научной литературы; положения и выводы обоснованы.

Личный вклад соискателя состоит в:

активном участии автора в разработке основной научной идеи, планировании экспериментального исследования; при непосредственном участии автора проведены ключевые эксперименты (190 белых крыс популяции Wistar, 3 последовательных экспериментальных серии), лично автором выполнена обработка данных и их интерпретация, при активном участии автора подготовлены основные публикации и осуществлена апробация результатов исследования путем их представления в докладах на научных конференциях.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета.

На заседании 15.12.2022 г. диссертационный совет **принял решение:**

за решение научной задачи выявления негативных последствий длительной социальной изоляции и их патофизиологических механизмов в зависимости от пола, имеющей существенное значение для патофизиологии нервной системы, присудить Ширеновой Софье Дмитриевне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.180.01
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН



 Морозов Сергей Георгиевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.180.01
доктор биологических
наук, доцент



Панкова Наталия Борисовна

« 15 » 12 2022 г.