

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации Ширеновой С.Д. «**Когнитивные и эмоционально-мотивационные нарушения у самцов и самок крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции: патофизиологические механизмы**», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

Социальную изоляцию относят к одной из растущих проблем в современном обществе, которая проявляется, в том числе, ухудшением физического и психического здоровья людей, включая повышенную заболеваемость, смертность и снижение качества жизни. Около трети населения в промышленно развитых странах в той или иной мере страдают от социальной изоляции. Уже несколько десятилетий влияние социальной изоляции на здоровье человека привлекает внимание медиков и нейробиологов, а широко распространенные карантинные меры во время пандемии COVID еще больше повысили интерес к последствиям социальной изоляции и молекулярным механизмам, лежащим в основе развивающихся нарушений в аффективной, когнитивной и поведенческой сферах. Однако результаты этих исследований достаточно противоречивы, описываемые на нейрохимическом уровне эффекты социальной изоляции изучены недостаточно. Вышесказанное подчеркивает актуальность диссертационной работы С.Д. Ширеновой, выполненной в рамках трансляционного подхода на модели длительного (до 9 месяцев) изоляционного стресса у самцов и самок крыс. Следует также отметить, что аверсивное воздействие начиналось сразу после отлучения детенышей от матери, т.е. в подростковом возрасте, который считается сенситивным периодом для формирования определенных паттернов поведения и механизмов адаптации к стрессу (или же к развитию дистресса). В настоящее время не вызывает сомнений гипотеза о наличии гендерной специфичности механизмов развития уязвимости к стрессу и формирования копинг-стратегий, однако доклинических экспериментальных исследований на самках все еще немного. К очевидным достоинствам работы С.Д. Ширеновой можно отнести то, что она выполнена на животных обоего пола. Это дает возможность выявить как общие для самцов и самок пути развития нарушений поведения, так и определить половые особенности молекулярных механизмов стресс-реактивности.

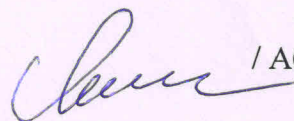
Используя современные нейрохимические методы – Вестерн-блоттинг, иммуноферментный анализ, высокоэффективную жидкостную хроматографию, автор показал, что эмоционально-мотивационные и когнитивные нарушения у самцов и самок крыс сопровождаются изменениями экспрессии ряда белков и цитокинов, а также уровня моноаминов в структурах мозга, вовлеченных в указанные процессы. У крыс обоего пола обнаружено увеличение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов во фронтальной коре мозга, но только у самцов выявлено уменьшение экспрессии этих рецепторов в гиппокампе. Только у самок, в отличие от самцов, пролонгированная социальная изоляция длительностью 9 мес. приводила к повышению в гиппокампе уровня одного из основных белков-маркеров синаптической пластичности – синаптофизина. На этом сроке изоляции

экспрессия другого маркера нейропластичности – proBDNF – была снижена у самок во фронтальной коре мозга и стриатуме. После 5 мес. социальной изоляции снижение уровня proBDNF наблюдали в гиппокампе самок, но не самцов. Впервые показано, на разных сроках социальной изоляции у самок выявляется снижение экспрессии провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1 $\beta$  в стриатуме и гиппокампе. Высказано предположение о том, что развитие когнитивных нарушений у самок крыс, которых содержали в условиях социальной изоляции, может быть опосредовано участием пролинспецифических пептидаз. У крыс обоего пола обнаружено повышение уровня дофамина и его оборота во фронтальной коре мозга, повышение дофамина в гипоталамусе, повышение серотонина – во фронтальной коре, стриатуме и гипоталамусе, норадреналина – в стриатуме. Только у самок был снижен уровень норадреналина в гиппокампе и повышен уровень метаболита дофамина 3-МТ в гипоталамусе. Выявление возможных маркеров заболеваний, связанных со стрессом, у особей разного пола важно для разработки новых подходов к комплексной патогенетической терапии таких состояний.

Полученные в диссертационном исследовании результаты полно отражены в публикациях.

На основании представленных в автореферате результатов можно сделать заключение о том, что по актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационное исследование С.Д. Ширеновой «Когнитивные и эмоционально-мотивационные нарушения у самцов и самок крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции: патофизиологические механизмы» соответствует критериям, указанным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 - патологическая физиология.

Кандидат биологических наук,  
заведующая Физиологическим отделом им. И.П. Павлова,  
заведующая лабораторией нейробиологии интегративных функций мозга  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Институт экспериментальной медицины»

 / Абдурасулова И.Н.

«Подпись Абдурасуловой И.Н. заверяю».

Адрес ФГБНУ Институт экспериментальной медицины: 197022, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Акад. Павлова, 12.  
Тел.: 8 (812) 234-68-68  
E-mail: i iem@iems.spb.ru.



