

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института физиологии  
им. И.П. Павлова  
Российской академии наук  
Д.б.н. Н.А. Дюжикова



«28» ноября 2022 г

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

на диссертационную работу Ширеновой Софьи Дмитриевны  
**«КОГНИТИВНЫЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-МОТИВАЦИОННЫЕ  
НАРУШЕНИЯ У САМЦОВ И САМОК КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ  
ДЛИТЕЛЬНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ:  
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ»**, представленную на  
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
3.3.3. Патологическая физиология

#### ***Актуальность темы исследования***

Диссертационная работа Ширеновой С.Д. посвящена проблеме, которая вышла на пик актуальности в период пандемии COVID-19 – изучению негативных последствий длительной социальной изоляции и выявлению их патогенетических механизмов. Хотя исследования по данной проблеме проводились и ранее, накопленные к настоящему моменту сведения не достаточны для понимания происходящих при социальной изоляции патофизиологических процессов, факты разрознены и нередко противоречивы. Диссертационное исследование Ширеновой С.Д. отличается от большинства исследовательских работ по данной проблеме не только масштабностью проведенной работы, но и

тем, что диссертант впервые привлек внимание ко многим аспектам, которые ранее не рассматривались. В частности, С.Д. Ширеновой проведено исследование негативных последствий и патогенетических механизмов постстрессорных состояний при социальной изоляции с одновременным учетом таких факторов как длительность стрессирующего воздействия и пол животных, а также в ходе онтогенетического развития. Это делает исследование Ширеновой С.Д. уникальным, не имеющим аналогов в мире. Представленные в работе обширные экспериментальные результаты впервые позволяют подойти к пониманию гендерных и онтогенетических особенностей воздействия изоляционного стресса на организм, что усиливает актуальность и значимость проведенного С.Д. Ширеновой диссертационного исследования.

***Новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации***

Как уже отмечалось выше, С.Д. Ширенова впервые провела обширное и детальное исследование последствий социальной изоляции с одновременным учетом факторов длительности стрессирования и пола, и в разрезе онтогенетического вектора. Это определяет его высокую оригинальность и новизну. Разработан новый метод изучения долговременной памяти у крыс. Получен большой массив новых данных об эффектах длительной социальной изоляции на поведенческие, патофизиологические и патобиохимические процессы у самок и самцов крыс в динамике стрессогенного воздействия. Выявлены половые различия модификации реактивности мозга при продолжительной социальной изоляции, что восполняет имеющийся в современной научной литературе пробел. Впервые показано, что самки по сравнению с самцами в большей степени подвержены негативному влиянию изоляционного стресса. Показано, что важную патогенетическую роль при изоляционном стрессе играют изменения регуляции гипоталамо-

гипофизарно-адренкортикальной оси, активности основных моноаминергических систем, а также экспрессии белков нейропластичности, провоспалительных цитокинов и ряда пролинспецифических пептидаз. Все выводы, сформулированные в диссертации С.Д. Ширеновой, являются новыми и значительно расширяют современные представления о возможных механизмах патогенеза индуцируемых социальной изоляцией расстройств.

### ***Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений***

Научные положения, выводы и заключения диссертации С.В. Ширеновой полностью обоснованы экспериментальными данными, полученными с использованием современного методического арсенала. Достоверность результатов обеспечивается их грамотной, адекватной статистической обработкой, достаточным количеством экспериментальных животных, и не вызывает сомнений. Выводы соответствуют поставленным задачам. Надлежащий уровень полученных результатов подтверждается публикациями результатов работы в 4 статьях в рецензируемых журналах и апробацией работы на авторитетных российских и международных конференциях и симпозиумах.

### ***Общая структура работы***

Диссертация С.Д. Ширеновой построена по традиционному плану и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение и выводы. Диссертация изложена на 215 страницах печатного текста, содержит 14 рисунков, 9 таблиц. Список литературы содержит 33 ссылки на отечественные и 313 ссылок на зарубежные источники.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность исследования негативных последствий социальной изоляции и индуцируемых патогенетических механизмов, формулирует цель и задачи исследования, а также выносимые на защиту положения, отмечает научную новизну и практическую значимость работы, обосновывает достоверность результатов, приводит сведения о публикациях и выступлениях на научных форумах.

Раздел «Обзор литературы» дает полное и детальное представление о состоянии изучаемой проблемы. В нем диссертант анализирует накопленные факты о последствиях социальной изоляции у человека, рассматривает различные подходы к моделированию изоляции на экспериментальных животных, а также приводит текущие представления о механизмах патологических эффектов социальной изоляции. Цель и задачи работы логично следуют из обзора литературы, выявляющего важные пробелы в исследованиях по проблеме.

В Главе 2 - «Материалы и методы исследования» подробно описаны схемы серий экспериментов, исследуемые группы животных и методики проведенных исследований. Для решения поставленных задач был привлечен арсенал современных методов исследования поведения (8 методик), методов анализа биоматериала (ИФА, высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической детекцией, вестерн-блот), а также методов статистической обработки данных.

Раздел «Результаты исследований» состоит из 11 подразделов, что отражает масштаб проведенных исследований и объем полученных результатов. Приводятся данные по эффектам различных экспериментальных схем на вес тела, двигательное и ориентировочно-исследовательское поведение, болевую чувствительность, уровень тревожности, депрессивно-подобное поведение, социальное взаимодействие, когнитивные функции, активность стресс-системы, экспрессию ряда белков и содержание моноаминов и их метаболитов в

структурах мозга крыс.

В разделе «Обсуждение результатов» автор логично и подробно анализирует и интерпретирует полученные результаты, используя собственные данные и обширную литературную базу. Удачной находкой диссертанта является разделение этой главы на смысловые подразделы, позволившее сгруппировать материал удобно для восприятия и осмысления.

В следующем разделе - «Заключение» - автор кратко излагает наиболее важные полученные результаты и таким образом лаконично и логично подводит к «Выводам», которые полностью соответствуют поставленным задачам и полученным данным.

Диссертация и автореферат написаны стилистически грамотно, современным и хорошим научным языком. Есть отдельные опечатки и недочеты, не влияющие на положительное восприятие работы.

### ***Замечания и пожелания по диссертации***

Принципиальных замечаний по диссертационной работе С.Д. Ширеновой нет. Представленный автором экспериментальный материал убедителен, достоверен, получен с помощью адекватных современных методов. Однако можно высказать замечания по оформлению рукописи и представлению результатов. В частности, рисунки, состоящие из множества подграфиков, получились слишком мелкими, поэтому их восприятие затруднено. На ряде графиков отсутствуют знаки статистической достоверности, хотя соответствующие значения критериев достоверности приведены в тексте. Кроме того, для таких полуколичественных методов как вестерн-блот необходимо приводить репрезентативные иллюстрации блотов, чтобы показать методическую чистоту процедуры, обеспечивающую достоверность результатов. Ясно, что вследствие масштабности исследования включить иллюстрации всех блотов в диссертацию невозможно, однако наиболее важные эффекты

следовало проиллюстрировать.

Высказанные замечания не снижают уровня и ценности представленной работы.

Возникает несколько вопросов к автору, на которые хотелось бы получить ответы:

- 1) Можно ли среди исследованных поведенческих параметров выявить те, изменения которых могут быть связаны с паттерном нарушений экспрессии изученных белков и метаболизма моноаминов?
- 2) Анализировалась ли выраженность одних и тех же эффектов, когда их тестирование приходилось на разные стадии эстрального цикла?

#### ***Значимость полученных автором результатов для науки и практики***

Работа С.Д. Ширеновой выполнена на высоком методическом уровне и содержит новые данные, восполняющие пробел в понимании негативных последствий стресса социальной изоляции и реализующих их патогенетических механизмов. Это имеет важное значение для медицины и для здоровья общества в целом, поскольку открывает новые возможности для разработки эффективных подходов к профилактике и коррекции патогенного действия социальной изоляции, в частности, возникающей в условиях эпидемий или длительных космических полетов. Фундаментальные результаты С.Д. Ширеновой и разработанный ею новый метод изучения долговременной памяти также будут востребованы коллегами-нейробиологами для успешного развития своих исследований.

#### ***Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации***

Полученные в диссертационной работе С.Д. Ширеновой результаты и выводы могут быть использованы в различных

учреждениях, занимающихся проблемами психиатрии и неврологии, а также при подготовке научно-педагогических кадров в вузах по биологическим и медицинским специальностям. Рекомендуются также использование результатов в учреждениях фармакологического профиля с целью разработки препаратов для коррекции последствий изоляции, нацеленных на выявленные в диссертации С.Д. Ширеновой биохимические мишени.

### ***Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации***

Анализ содержания автореферата показывает, что он соответствует содержанию диссертации.

### ***Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней***

Диссертационная работа Ширеновой Софьи Дмитриевны **«КОГНИТИВНЫЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-МОТИВАЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ У САМЦОВ И САМОК КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ДЛИТЕЛЬНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ»** является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи выявления негативных последствий длительной социальной изоляции и их патогенетических механизмов в зависимости от пола, что имеет существенное значение для патофизиологии нервной системы.

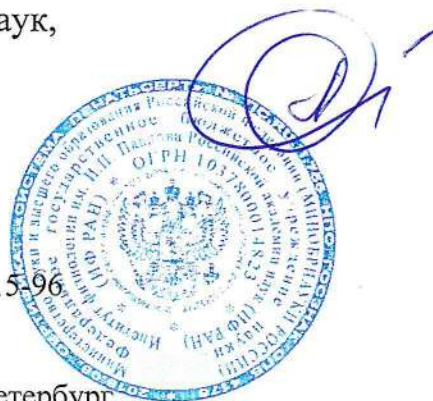
Диссертационная работа С.Д. Ширеновой полностью соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Отдела физиологии и патологии ВНД Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук от «21» ноября 2022 г, протокол № 8.

Составитель отзыва:

Заместитель директора по научной работе  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института физиологии им. И.П. Павлова  
Российской академии наук,  
заведующая лабораторией регуляции  
функций нейронов мозга,  
доктор биологических наук,  
профессор РАН



Рыбникова Е.А.

(812)328-11-01, +7(911)954-15-96  
rybnikovaea@infran.ru  
наб. Макарова, д.6, Санкт-Петербург