

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.07 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21.12.2023 № 10

О присуждении Абрамовой Ольге Вячеславовне, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему: «Активность нейромедиаторных систем и особенности поведенческого фенотипа у крыс с опытом ультразвукового пренатального стресса», по специальностям 1.5.4. Биохимия и 3.3.3. Патологическая физиология принята к защите 19.10.2023 г., протокол № 2 диссертационным советом 21.2.058.07 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (приказ № 1135/нк от 23.09.2015г.), почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

Соискатель Абрамова Ольга Вячеславовна 1987 года рождения, получила степень магистра (2019 г.) по направлению 06.04.01 Биология Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина». В период с 2018 г. по 2019 г. работала в должности лаборанта-исследователя лаборатории нейрохимии Отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» (ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского») Минздрава РФ; с 2019 г. по 2022 г. работала младшим научным сотрудником лаборатории нейрохимии Отдела

фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ; с 2022 г. по настоящее время работает научным сотрудником лаборатории экспериментальной нейробиологии Отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Диссертация выполнена на базе Отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Научные руководители:

Чехонин Владимир Павлович - заместитель президента РАН Федерального государственного бюджетного учреждения «Российская академия наук», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН;

Сторожева Зинаида Ивановна - главный специалист, исполняющий обязанности руководителя лаборатории функциональной нейрехимии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», доктор биологических наук.

Официальные оппоненты:

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Отдел молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности, Лаборатория нейробиологии и тканевой инженерии, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией нейробиологии и тканевой инженерии отдела молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Института мозга.

Степаничев Михаил Юрьевич – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (ИВНД и НФ РАН), лаборатория функциональной биохимии нервной системы, ведущий научный сотрудник.

Оппонентами даны положительные отзывы на диссертацию.

Но, в отзыве официального оппонента Салминой А.Б. при знакомстве с диссертацией возникли единичные замечания и комментарии, которые не носят концептуального характера и не влияют на общее, сугубо положительное впечатление о работе. В отзыве есть вопросы, на которые диссертант дал развернутые ответы.

Отзыв официального оппонента Степаничева М.Ю. является положительным, но в нем отмечено, что в работе имеется большое число опечаток, есть замечания к стилю изложения, представлению материала, но в целом это не снижает качества проделанной автором работы. Большинство сделанных замечаний носят скорее рекомендательный или редакционный характер. Вопросов в отзыве нет.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», в своем положительном заключении, утвержденным Федяниным Андреем Анатольевичем – доктором физико-математических наук, профессором, проректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и подписанном Полетаевой Ингой Игоревной - доктором биологических наук, доцентом, ведущим научным сотрудником кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Гусевым Николаем Борисовичем - членом-корреспондентом РАН, профессором, доктором биологических наук, профессором кафедры биохимии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и Латановым Александром Васильевичем - профессором, доктором биологических наук, заведующим кафедрой высшей нервной деятельности Биологического факультета Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (протокол №12 от 23.11.2023г.) отметила, что результаты исследования О.В. Абрамовой отличаются несомненной научной новизной, работа соискателя развивает представления о последствиях хронического стрессорного воздействия информационной природы во время беременности матери для потомства; изученная в диссертационной работе модель пренатального стрессорного воздействия на основе воздействия переменного ультразвука воспроизводит особенности информационного стресса беременной женщины в современном обществе, и таким образом, данная модель может быть полезна для изучения механизмов и последствий такого воздействия; результаты диссертации имеют как фундаментальное, так и прикладное значение: предложенная модель ультразвукового пренатального стрессорного воздействия может быть использована для изучения патофизиологических механизмов психических расстройств, а также для тестирования новых методов и средств терапии психических расстройств; научные положения и выводы диссертационной работы Абрамовой О.В. представляют интерес для широкого круга специалистов не только в области нейрхимии и патофизиологии, но и в смежных науках нейробиологии, психиатрии, фармакологии и др.; материалы диссертации Абрамовой О.В. представляют интерес для научных организаций, занимающихся доклиническими исследованиями психотропных препаратов, а также фундаментальными исследованиями в области биологической психиатрии.

Отзыв положительный, принципиальные замечания, снижающие ценность представленного исследования, отсутствуют; есть замечания дискуссионного и уточняющего характера (наличие ограниченного количества опечаток и стилистических неточностей, в обзоре литературы отсутствуют упоминания о возможных эпигенетических механизмах ультразвукового стрессорного воздействия, выводы имеют слишком большой объем).

В заключении указывается, что диссертационная работа О.В. Абрамовой содержит новое решение актуальной научной задачи – новый подход для моделирования пренатального стресса у лабораторных грызунов на основе

ультразвука переменной частоты для имитации пренатального информационного стрессорного воздействия на человека в современном обществе; по своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г.), а сам автор О.В. Абрамова заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.4. Биохимия и 3.3.3. Патологическая физиология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием у них публикаций в рецензируемых отечественных и международных журналах по тематике, представленной к защите диссертации.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 3 публикации в рецензируемых профильных научных журналах, входящих в международные базы Web of Science и Scopus, 2 из которых опубликованы в журналах первых двух квартилей и 11 тезисов докладов на конгрессах и конференциях.

Публикации в рецензируемых профильных научных журналах:

1. Social and Cognitive Impairments in Rat Offspring after Ultrasound-Induced Prenatal Stress / **O.V. Abramova**, E.A. Zubkov, Y.A. Zorkina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2020. – Т. 168, № 6. – С. 730-733. - doi: 10.1007/s10517-020-04790-0. [Wos, Scopus, Q – 3, IF: 0.7]
2. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders / **O. Abramova**, Y. Zorkina, V. Ushakova [et al.] // Neuropeptides. – 2020. – Т. 83, № 102079. – С. 1-16. - doi:10.1016/j.npep.2020.102079. [Wos, Scopus, Q – 2, IF: 2.9]

3. The Behavior and Postnatal Development in Infant and Juvenile Rats After Ultrasound-Induced Chronic Prenatal Stress / **O. Abramova**, V. Ushakova, Y. Zorkina [et al.] // *Frontiers in physiology*. - 2021. – Т.12, № 659366. – С. 1-17 - doi: 10.3389/fphys.2021.659366. [Wos, Scopus, Q – 1, IF: 4.0]

На автореферат поступили отзывы от:

Клячко Наталья Львовны, доктора химических наук, профессора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

В отзыве отмечено, что диссертационная работа Абрамовой О.В. посвящена изучению влияния пренатального стресса информационной природы на особенности функционирования биохимических систем центральной нервной системы, а также на поведение у крыс; результаты работы расширяют представления об особенностях воздействия информационного пренатального стресса на центральную нервную систему, а обнаруженные изменения у крыс предположительно можно рассматривать как новую трансляционную модель психических расстройств; достоверность полученных результатов подтверждается значительным количеством животных в экспериментах, использованием современных лабораторных методов исследования и соответствующих методов статистической обработки полученных результатов; диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение поставленных в ней задач.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Тюрина-Кузьмина Петра Алексеевича, кандидата биологических наук, доцента кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ имени М.В. Ломоносова).

В отзыве отмечено, что актуальность диссертационной работы Абрамовой О.В. не вызывает сомнения, поскольку изучение патофизиологических механизмов воздействия пренатального стресса является важной задачей; диссертация представляет собой комплексное исследование влияния пренатального стресса, вызванного ультразвуком переменной частоты на поведение потомства крыс в раннем и взрослом возрасте, на физическое развитие и на изменение функционирования нейрохимических систем головного мозга; для достижения цели и решения поставленных задач были использованы современные методы исследования и проведен адекватный статистический анализ результатов; работу отличает достаточное количество животных в группах, применение современных и адекватных методов нейрофизиологического тестирования и биохимического анализа, логичность анализа и изложения полученных результатов.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Баклаушева Владимира Павловича, доктора медицинских наук, доцента, заместителя генерального директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России).

В отзыве отмечается актуальность диссертационной работы Абрамовой О.В.; результаты работы, показали возможность применения ультразвукового стресса в качестве адекватной модели информационного пренатального стресса у грызунов, выбранная и реализованная диссертантом модель адекватна и релевантна пренатальному стрессу у человека; отмечен высокий методический уровень работы - автором использованы современные научные методы, включая ИФА, мультиплексный анализ, ВЭЖХ и целый ряд подходов к тестированию поведения животных; результаты работы изложены последовательно и достаточно полно отражены в выводах; полученные данные правильно проанализированы, их достоверность не вызывает сомнения.

Отзыв положительный, критические замечания отсутствуют.

Масенко Валерия Павловича, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени Академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. Ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ).

В отзыве отмечается актуальность, научная новизна и адекватность используемых методов в диссертационной работе Абрамовой О.В.; полученные соискателем результаты являются предпосылкой для создания трансляционной модели психических расстройств на основе ультразвукового пренатального воздействия; результаты диссертационной работы получены на значительной выборке экспериментальных животных и обработаны с применением адекватных статистических методов, что демонстрирует их достоверность.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- показано, что хроническое воздействие ультразвука переменной частоты в течении всего гестационного периода не вызывало симптомов тревожного поведения, и не изменяло особенностей материнского поведения у самок крыс после родов. Выявлено уменьшение размера помета после воздействия УЗ ПС. Отмечено увеличение массы тела потомства крыс с опытом УЗ ПС в раннем возрасте, которое сохранялось во взрослом возрасте. Признаков нарушения созревания сенсорно-двигательных рефлексов и моторной координации в раннем возрасте не обнаружено.

- выявлено, что воздействие УЗ ПС привело к изменению уровня моноаминовых нейромедиаторов и их метаболитов во фронтальной коре и гиппокампе у новорожденных (1 ПНД) и взрослых (125 ПНД) крыс. Для крыс с опытом УЗ ПС было характерно: увеличение уровня серотонина в гиппокампе новорожденных самцов; увеличение уровня серотонина и снижение соотношения Н1АА/серотонин во фронтальной коре взрослых самцов; увеличение уровня серотонина и Н1АА в гиппокампе взрослых самок;

увеличение уровня DOPAC в гиппокампе новорожденных крыс; увеличение уровня дофамина и снижение соотношения DOPAC/дофамин в гиппокампе взрослых крыс; увеличение уровня норадреналина в гиппокампе и фронтальной коре взрослых крыс.

- показано, что воздействие УЗ ПС привело к изменению нейротрофической функции и уровня нейропептидов в цельном головном мозге новорожденных (1 ПНД) крыс, у крыс с опытом УЗ ПС наблюдалось снижение уровня BDNF в цельном головном мозге самцов и увеличение уровней нейропептидов α -МСГ, β -эндорфина, окситоцина и субстанции Р в цельном головном мозге самок. Воздействие УЗ ПС привело к увеличению уровня окситоцина в плазме крови взрослых (125 ПНД) самок.

- установлено, что воздействие УЗ ПС изменило поведенческий фенотип крыс в раннем и взрослом возрасте: усилило уровень тревожности, снизило исследовательскую активность и нарушило ориентировочное поведение у ювенильных и взрослых крыс; усилило выраженность груминга у взрослых крыс; изменило социальные предпочтения, снизило уровень игрового поведения и изменило структуру игрового поведения у ювенильных крыс; снизило стремление к социальным контактам у взрослых крыс; снизило амплитуду стартл реакции и нарушило латентное торможение у взрослых самцов крыс. Самцы под воздействием УЗ ПС имели более выраженные изменения поведенческого фенотипа по сравнению с самками. Корреляционный анализ взаимосвязи поведенческих характеристик с биохимическими показателями у взрослых крыс показал, что патологический поведенческий фенотип, вызванный УЗ ПС, связан с высоким уровнем норадреналина и с увеличенным оборотом серотонина и дофамина во фронтальной коре. В то же время, сохранность поведенческого фенотипа после воздействия УЗ ПС ассоциировалась с высоким уровнем норадреналина и повышенным оборотом дофамина в гиппокампе. Высокие уровни нейропептидов в крови у взрослых крыс были связаны с патологическим социальным поведением и с низкой выраженностью груминга.

- показано, что хроническое введение нейролептиков галоперидола (доза 1 мг/кг, 64-73 ПНД) и клозапина (доза 40 мг/кг, 64-73 ПНД) устранило нарушение латентного торможения, снизило двигательную активность и усилило тревожное поведение у взрослых крыс. Хроническое введение клозапина восстановило уровень социальных контактов взрослых крыс с опытом УЗ ПС до уровня контроля, галоперидол напротив снизил уровень социальных контактов в еще большей степени.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: проведенные исследования развивают представления о последствиях хронического стресса во время беременности для потомства. Значимость имеют данные об особенностях поведенческих реакций, физического развития, функционирования нейромедиаторных, нейропептидергических и нейротрофических систем головного мозга у крыс с опытом ультразвукового пренатального стресса. На модели хронического пренатального стресса, вызванного непрерывным действием ультразвука переменной частоты на самку в течении всего гестационного периода, впервые изучены особенности патофизиологических механизмов нарушений центральной нервной системы, индуцированных пренатальным стрессом, у потомства крыс.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: результаты данной работы включают новую трансляционную модель хронического ультразвукового пренатального стресса, которая имитирует особенности психологического стресса беременной женщины в современном обществе. Она дает возможность изучить последствия такого стресса для потомства. Кроме того, выявленные изменения у крыс с опытом ультразвукового пренатального стресса могут стать основой для создания трансляционной модели симптомов психических расстройств с последующим применением ее для разработки новых терапевтических средств.

Результаты диссертационной работы были внедрены в научно-исследовательскую практику на базе кафедры медицинских нанобиотехнологий МБФ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский

национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации и на базе лаборатории биофизики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС».

Оценка достоверности результатов исследования выявила: количественную и качественную сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами последних публикаций других авторов, выполненных по схожей тематике; результаты, приведенные соискателем, получены с использованием современных и широко применяемых методик оценки поведения животных и биохимических методов исследования; выводы аргументированы, научно обоснованы и являются прямым следствием результатов проведенных автором исследований.

Выводы и положения, выносимые на защиту, основаны на статистически значимых данных. Статистический анализ проводили в «Statistica 12.0» и «jamovi 1.6». Статистическую оценку различий между экспериментальными группами проводили с помощью t-теста, ANOVA, критерия Краскела-Уоллиса или U-критерия Манна-Уитни. Оценку взаимосвязи между параметрами оценивали при помощи корреляции Спирмана. Высокая степень достоверности результатов достигалась благодаря достаточному количеству животных в экспериментальных группах, использованию сертифицированного научного оборудования и реагентов, что позволило сопоставлять полученные результаты с результатами других авторов.

Оригинальность работы, согласно системе «Антиплагиат», составляет 97,71%

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании исследования, сборе первичных данных, анализе, интерпретации и обобщении полученных результатов, в написании публикаций по теме исследования, в представлении докладов полученных результатов на конференциях.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на 12 конференциях. Результаты диссертационного исследования отражены в 14

публикациях, из них: 3 публикации в научных рецензируемых изданиях, индексируемых в Scopus, и 11 публикаций в сборниках материалов научных конференций.

Диссертационный совет установил, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует требованиями п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021 г., № 101 от 26.01.2023г.), в ней отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты, в диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и(или) источник заимствования.

На заседании 21 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Абрамовой Ольге Вячеславовне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человека, из них 5 докторов наук по специальности 1.5.4. – Биохимия (биологические науки), участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, из них 3 доктора наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология (биологические науки), введенных в состав совета с правом решающего голоса, проголосовали: за присуждение ученой степени – 23, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Кузнецов Д.А.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Кярова А.А.

22.12.2023 г.

