

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.044.02**  
**на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки**  
**Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии**  
**Российской академии наук**  
**по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

аттестационное дело № 4

**решение диссертационного совета от 17. 02. 2021 г № 1**

О присуждении Фрейман Софье Владимировне, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Фрейман Софьи Владимировны «Нарушения функционирования стресс-реализующих систем, ассоциированные с тревожно-депрессивным поведением: трансляционное исследование» по специальности: 03.03.01 – «Физиология» (биологические науки) принята к защите 03.12. 2020 года, протокол № 1, диссертационным советом Д002.044.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, 117485, г. Москва, ул. Бутлерова д. 5а, создан Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (МИНОБРНАУКИ РОССИИ) от 11 марта 2020 г., приказ № 308/НК в количестве 24 человек на период действия номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59).

Фрейман Софья Владимировна, 08.10.1988 года рождения, гражданка Российской Федерации, в 2012\_году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, получив диплом по специальности «биохимия». В настоящее время работает в Лаборатории функциональной биохимии нервной системы Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН в должности младшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в Лаборатории Функциональной биохимии нервной системы Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

**Научный руководитель:** **Онуфриев Михаил Валерьевич**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной биохимии нервной системы Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва.

**Официальные оппоненты:**

- Воронина Татьяна Александровна, гражданка РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБУН НИИ фармакологии им. В.В. Закусова.

- Рыбникова Елена Александровна, гражданка РФ, доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией регуляции функций нейронов мозга ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Дали положительные отзывы о диссертации. Оба отзыва содержат ряд непринципиальных замечаний. Так, оппонент Воронина отмечает, что методологические различия между группами животных разных возрастов недостаточно подробно изложены; неясно как отбирались показатели в группе ювенильных крыс; нечетко изложен алгоритм формирования выборки пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой, присутствуют стилистические погрешности.

Оппонент Рыбникова отмечает недочеты в стилистике и редакции текста; в клинической части неучтено, что забор крови является дополнительным стрессирующим фактором; некорректно заключение об отсутствии активации ГГНС по одной точке. Отмечен также ряд вопросов по тексту.

Ведущая организация: Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных в своем положительном заключении, подписанном заведующим

кафедрой физиологии человека и животных, доктором биологических наук, заслуженным профессором МГУ А.А. Каменским и утвержденном проректором – начальником управления научной политики МГУ А.А.Федяниным, указала, что в работе отмечается не очень удачное форматирование текста и допущены опечатки. Также возникли следующие вопросы: учитывался ли пол испытуемых при анализе исходных характеристик выборки и полученных результатов? Отмечались ли гендерные различия по регистрируемым показателям у пациентов с ТДС и здоровых испытуемых?

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 5 научных работ общим объемом 2,1 печатных листа, в том числе 3 статьи в иностранных научных журналах, 2 работы опубликованы в материалах конференций. Работы написаны в соавторстве с научным руководителем и сотрудниками лаборатории, где выполнялась работа.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Фрейман С.В., Онуфриев М.В., Степаничев М.Ю., Моисеева Ю.В., Лазарева Н.А., Гуляева Н.В. Стрессогенные эффекты однократной инъекции физиологического раствора: системные (кровь) и центральные (фронтальная кора, дорсальный и вентральный гиппокамп) // Нейрохимия. -2016. - Vol. 33, № 2. -P. 122–127.
2. Tishkina A., Stepanichev M., Kudryashova I., Freiman S., Onufriev M., Lazareva N., Gulyaeva N. Neonatal pro-inflammatory challenge in male Wistar rats: Effects on behavior, synaptic plasticity, and adrenocortical stress response // Behav. Brain Res. Elsevier B.V. - 2016. - Vol. 304. - P. 1–10.
3. Stepanichev M., Tishkina A., Novikova M., Levshina I., Freiman S., Onufriev M., Levchenko O., Lazareva N., Gulyaeva N. Anhedonia but not passive floating is an indicator of depressive-like behavior in two chronic stress paradigms // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). - 2016. - Vol. 76, № 4. - P. 324–333.
4. Onufriev M.V., Freiman S.V., Peregud D.I., Kudryashova I.V., Tishkina A.O.,

- Stepanichev M.Yu., Gulyaeva N.V. Neonatal proinflammatory stress induces accumulation of corticosterone and Interleukin-6 in the hippocampus of juvenile rats: potential mechanism of synaptic plasticity impairments // *Biochemistry (Moscow)* – 2017. – Vol. 82 - No. 3. - P. 275-281.
5. Stepanichev M. Manolova A., Peregud D., Onufriev M., Freiman S., Aniol V., Novikova M., Moiseeva Y., Lazareva N., Gulyaeva N. Specific activity features in the forced swim test: brain neurotrophins and development of stress-induced depressive-like behavior in rats // *Neuroscience. IBRO.* - 2018. -Vol. 375. - P. 49–61.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

- от ведущего научного сотрудника ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», доктора биологических наук Г. Т. Шишкиной. Отзыв положительный.

- от заведующего лабораторией экспериментальной нейробиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», доктора биологических наук Л. Г. Хаспекова. Отзыв положительный.

- доктора биологических наук, главного научного сотрудника лаборатории общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» Крупиной Н. А. Отзыв положительный.

Во всех отзывах отмечается, что проделана большая работа, проведен тщательный анализ полученных результатов. Получены новые данные, автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются компетентными в данной отрасли науки учеными, имеют публикации в сфере исследования, соответствующей теме диссертации, и дали на это свое согласие.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что она широко известна своими достижениями в данной отрасли науки и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что в данной диссертационной работе впервые показано, что неонатальный провоспалительный стресс вызывает появление тревожного и депрессивно-подобного поведения у взрослых крыс, которое сопровождается дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и системы нейротрофических факторов, а также нарушением физиологической реакции на субхроническое стрессорное воздействие со стороны этих систем. Показано, что тревожно-депрессивная симптоматика у людей сопровождается нарушением функционирования ГГНС и системы провоспалительных цитокинов, а также изменением реактивности в ответ на умеренное психо-эмоциональное стрессорное воздействие. Установлено, что общим для экспериментальной и клинической тревожно-депрессивной симптоматики является исходная дисфункция основной стресс-реализующей системы – ГГНС и, как следствие, нарушение физиологической реакции на стрессор.

**Теоретическая значимость** работы состоит в расширении современных представлений об отдаленном влиянии провоспалительной стрессорной индукции в раннем постнатальном периоде на формирование тревожного и депрессивно-подобного поведения во взрослом возрасте. Показаны вызванные неонатальным провоспалительным стрессом отдаленные нарушения в функционировании ГГНС, систем провоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов, сопряженные с тревожным и депрессивно-подобным поведением.

**Значение полученных** соискателем результатов для практики состоит в разработке простого и применимого для пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой стрессорного теста – определения содержания глюкозы в крови. В настоящее время чувствительность к стрессогенным воздействиям оценивают по изменению содержания кортизола, тогда как в условиях российских стационаров определение глюкозы в крови значительно более доступно, чем определение кортизола.

**Оценка достоверности** результатов исследования выявила, что диссертация содержит обширный экспериментальный материал.

Применялись адекватные методы. Результаты достоверны и из них сделаны четкие выводы. Для моделирования депрессии с помощью хронической активации стрессорных систем в ответ на непредсказуемые стрессорные воздействия были использованы 52 крысы, а для моделирования неонатального стресса инъекцией бактериального липополисахарида – 61 крыса. Тестировали поведение животных на предпочтение раствора сахарозы в воде, использовали различные поведенческие тесты. В мозге животных определяли содержание кортизола, факторов BDNF и NGF, ферментов, специфической мРНК. В крови определяли содержание кортизола, глюкозы, нейротрофических факторов BDNF и NGF, ферментов.

В клинической части работы приняли участие пациенты с тревожно-депрессивной симптоматикой – 74 человека - и здоровые добровольцы – 44 человека. Испытуемые проходили стресс-тест. Перед началом и после окончания теста у испытуемых забирали кровь из вены для клинического, биохимического и иммунохимических анализов. Помимо стандартных анализов определяли содержание кортизола, АКТГ, провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , нейротрофина BDNF.

Для анализа полученных данных использованы тест Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни, тест Краскела-Уоллиса. Для оценки достоверности стресс-индуцированных изменений применяли t-тест для зависимых переменных. Для оценки динамики поведенческих показателей в эксперименте с хроническим непредсказуемым стрессом использовали метод ANOVA.

**Личный вклад соискателя** состоит в получении исходных данных, обработке и интерпретации экспериментальных данных, подготовке публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием продуманного плана исследований, адекватностью использованных методов, концептуальностью работы и взаимосвязанностью выводов.

На заседании 17. 02.2021 г. Диссертационный совет принял решение присудить Фрейман Софье Владимировне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 21 доктора наук по специальности 03.03.01 – «физиология», биологические науки, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21 против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель диссертационного совета

Член-корреспондент РАН

Балабан Павел Милославович

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук

Иерусалимский Виктор Николаевич

17 февраля 2021 г.