

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.046.01**  
**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 № 6

**решение диссертационного совета от 15. 12. 2021 г № 2**

О присуждении Смирнову Кириллу Сергеевичу, гражданину  
Российской Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Смирнова Кирилла Сергеевича «Сенсорные факторы развития нервной системы у крыс с генетической предрасположенностью к абсансным приступам» по специальности: 1.5.5 – «Физиология человека и животных» (биологические науки) принята к защите 06.10. 2021 года, протокол № 1, диссертационным советом 24.1.046.01 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 24.02.2021 г. № 118.

Смирнов Кирилл Сергеевич, 06.02.1987 года рождения, гражданин Российской Федерации, в 2009 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, психологический факультет, получив диплом по специальности «клиническая психология». С 2016 по 2020 гг. учился в очной аспирантуре при ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. В настоящее время работает в Лаборатории нейроонтогенеза

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

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

**Научный руководитель:** **Ситникова Евгения Юрьевна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроонтогенеза Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва.

**Официальные оппоненты:**

- **Вольнова Анна Борисовна**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник кафедры общей физиологии Биологического факультета СПбГУ.
- **Аббасова Кёнул Расим кызы**, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных Биологического факультета МГУ.

Дали положительные отзывы о диссертации. Оба отзыва содержат ряд непринципиальных замечаний. Так, оппонент Вольнова отмечает наличие стилистических погрешностей. Кроме того, она задает два вопроса диссертанту: были ли половые различия в пропорции системных/бессистемных животных и учел ли автор сроки восстановления вибрисс после их состригания у молодых животных.

Оппонент Аббасова отмечает, что при ознакомлении с диссертацией возникает ряд вопросов: о функциональном значении пик-волновых разрядов, может ли реорганизация сенсорных входов отражаться на параметрах ЭЭГ, а также о возрастной динамике пик-волновых разрядов.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН в своем положительном заключении, подписанном заведующим лабораторией нейробиологии развития, доктором биологических наук И.С.

Захаровым, и утвержденном директором института доктором биологических наук, членом-корреспондентом РАН А.В. Васильевым отметила, что в работе не объяснено различие между данными автора и литературными данными по поводу частоты представленности бессимптомных животных в линии крыс, подверженных эпилептическим припадкам. Кроме того, некоторые термины, используемые автором, являются спорными. Встречаются и стилистические погрешности.

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

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 6 научных работ общим объемом 4,0 печатных листа, в том числе 5 статей в иностранных научных журналах. Работы написаны в соавторстве с научным руководителем и сотрудниками лаборатории, где выполнялась работа.

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

1. Smirnov K, Tsvetaeva D, Sitnikova E. Neonatal whisker trimming in WAG/Rij rat pups causes developmental delay, encourages maternal care and affects exploratory activity in adulthood. *Brain Res Bull.* 2018 Jun;140:120-131. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.04.010. Epub 2018 Apr 21. PMID: 29684552.
2. Smirnov K, Sitnikova E. Developmental milestones and behavior of infant rats: The role of sensory input from whiskers. *Behav Brain Res.* 2019 Nov 18;374:112143. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112143. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31398362.
3. Sitnikova E, Smirnov K. Active avoidance learning in WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res Bull.* 2020 Dec;165:198-208. doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.10.007. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065174.
4. Runnova A, Zhuravlev M, Kiselev A, Ukolov R, Smirnov K, Karavaev A, Sitnikova E. Automatic wavelet-based assessment of behavioral sleep

using multichannel electrocorticography in rats. Sleep Breath. 2021 Mar 25. doi: 10.1007/s11325-021-02357-5. Epub ahead of print. PMID: 33768413.

5. Smirnov K, Stroganova T, Molholm S, Sysoeva O. Reviewing Evidence for the Relationship of EEG Abnormalities and RTT Phenotype Paralleled by Insights from Animal Studies. Int J Mol Sci. 2021 May 18;22(10):5308. doi: 10.3390/ijms22105308. PMID: 34069993; PMCID: PMC8157853.

6. Ситникова Е.Ю., Смирнов К.С., Грубов В.В., Храмов А.Е. Принципы диагностики незрелой эпилептической (проэпилептической) активности на ЭЭГ у крыс с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии. Информационно-управляющие системы. 2019. Т. 1. С. 89-97. DOI: 10.31799/1684-8853-2019-1-89-97.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы:**

- от доктора физ.-мат. наук, начальника отдела фундаментальных исследований в нейрочеловеческой и НИИ кардиологии, профессора кафедры медбиофизики им. проф. В.Д. Зернова ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России» А.Е.Рунновой. Отзыв положительный, содержит ряд замечаний непринципиального характера.

- от доцента кафедры физиологии человека и животных биологического факультета СГУ, кандидата биологических наук Е.И. Саранцевой. Отзыв положительный, содержит мелкие замечания.

- доцента кафедры физиологии МБФ Федерального государственного автономного образовательного учреждения ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидата биологических наук И.Г. Савинковой. 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 проанализирована связь наличия и выраженности пик-волновых разрядов с поведенческими параметрами. Установлено, что у взрослых животных наличие симптомного фенотипа было связано с пониженной тревожностью и сниженной способностью к обучению. Впервые исследовано влияние ограничения сенсорного притока от вибрисс в различные чувствительные периоды созревания вибротактильной системы на формирование пик-волновых разрядов и показано, что состригание вибрисс ведет к изменению динамики разрядов и увеличению их количества в возрасте 5 месяцев вне зависимости от периода воздействия. В целом, впервые было установлено, что при ограничении сенсорного притока от вибрисс в период появления вибротактильных движений происходит реорганизация поведения.

**Теоретическая значимость** работы состоит в разработке контроля для опытов по исследованию эпилепсии путем сравнения симптомных и бессимптомных крыс внутри одной линии WAG/Rij. Установлено, что сензитивные периоды созревания вибротактильной системы не играют принципиальной роли в развитии эпилептической активности у крыс WAG/Rij, что предполагает решающую роль в развитии эпилептогенеза не периода воздействия, а его длительности.

**Значение полученных** соискателем результатов для практики заключается в том, что сравнение эпилептических фенотипов при исследовании генетических особенностей и молекулярных путей, ведущих к формированию пик-волновых разрядов, может привести к обнаружению новых мишеней для фармакологического воздействия на эпилептические припадки. Сходное снижение способности к обучению и повышенная импульсивность у пациентов и экспериментальных животных позволяет использовать крыс линии WAG/Rij для исследования механизмов формирования когнитивных нарушений, сопутствующих эпилепсиям с абсансными приступами.

**Оценка достоверности** результатов исследования выявила, что диссертация содержит большой и новый экспериментальный материал. Применялись адекватные методы. Результаты достоверны и из них сделаны четкие выводы. Исследование выполнено на самцах крыс линии WAG/Rij (n=63). Для ограничения сенсорного притока в раннем онтогенезе крысы были разделены на четыре группы: две экспериментальные и две контрольные. Экспериментальные группы были подвергнуты ежедневному двустороннему состриганию вибрисс. Состригание проводили в течение первых 8 дней жизни (в первой экспериментальной группе) и в течение 9-16 дней жизни (во второй экспериментальной группе). В контрольных группах животные в те же периоды были подвергнуты процедуре имитации состригания вибрисс. В возрасте 12-19 дней наблюдали за свободным поведением животных в открытом поле в течение 3 минут. Экспериментатор оценивал достижение той или иной опорной точки развития по комплексным критериям. Были исследованы следующие точки развития: открытие глаз; ходьба; аутогруминг; вертикальная активность; манипуляторная активность передних конечностей. Исследовательскую активность и тревожность проводили в методиках «Приподнятый крестообразный лабиринт» в возрасте 2 месяцев и «Открытое поле» в возрасте 2.5 месяцев. Обучение исследовали в автоматизированной системе «ИнтелиКейдж», в которой обучение

проводится путем питьевого подкрепления определённых последовательностей действий внутри оперантных отсеков. Крыс в возрасте 4.5 месяцев помещали в установку «ИнтелиКейдж» и содержали небольшими группами в течение 8 дней, в которые они обучались получать доступ к питьевой воде, совершая тычки носом в специальной области внутри оперантных углов. Было выделено четыре поведенческие последовательности: «Успешная», «Импульсивная», «Исследующая», «Проверяющая». В данной методике участвовали только крысы, подвергнутые состриганию вибрисс и имитации в период 9-16 дней. При выработке условной реакции двустороннего избегания крыс обучали избегать электрического тока, следовавшего за предъявлением звукового тона, перемещаясь в соседний отсек.

Регистрацию ЭЭГ проводили у свободно движущихся крыс в 5 и 7 месяцев. Electroды были вживлены над фронтальной областью, над левой затылочной областью, референтный электрод над мозжечком.

Продолжительность записи ЭЭГ составляла 20-25 часов. Пик-волновые разряды определялись автоматически по активности правого фронтального отведения с использованием специального программного обеспечения.

Для анализа полученных данных использованы адекватные методы математической обработки данных.

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

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

На заседании 15. 12. 2021 г. Диссертационный совет принял решение присудить Смирнову Кириллу Сергеевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 22 доктора наук по специальности 1.5.5 – «физиология человека и животных», 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

15 декабря 2021 г.