

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора Гуляевой Наталии Валерьевны на диссертацию Хлебниковой Надежды Николаевны «Патологические интеграции в генезе депрессивно-болевого и тревожно-депрессивных синдромов (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Диссертация Н.Н. Хлебниковой посвящена изучению механизмов развития сочетанных психоневрологических расстройств на моделях депрессивно-болевого синдрома и смешанных тревожно-депрессивных состояний, иными словами механизмам формирования коморбидных с депрессией состояний. Увеличение распространенности психических расстройств, среди которых немалую долю составляют нарушения эмоционально-мотивационной сферы, представляет на сегодняшний день серьезную медицинскую проблему. Каждый десятый житель планеты в возрасте старше 40 лет страдает от депрессии, а среди людей старше 65 лет она встречается в три раза чаще. И как показывают эпидемиологические исследования, для большинства пациентов, страдающих от депрессии, характерно наличие коморбидной психоневрологической патологии – различных форм тревожных расстройств, хронической боли, повышенной агрессивности. Верно и обратное положение – любое из перечисленных состояний может сопровождаться развитием депрессии. Такие пациенты составляют категорию «трудных больных» с атипичным течением болезни, резистентных к принятой для отдельных заболеваний фармакотерапии. Проблема помощи этим больным актуальна как с точки зрения «человеческого фактора» – повышения качества жизни и облегчения страданий пациентов, лечение которых может продолжаться долгие годы, так и на государственном уровне – очевидно, что затраты на это лечение огромны.

Эффективность терапии психоневрологических заболеваний во многом определяется полнотой изученности их патогенеза. Однако в представлениях о механизмах сочетанных психоневрологических синдромов больше вопросов, чем ответов. Данные, полученные в последние годы при изучении механизмов развития тревоги, депрессии и боли, легли в основу представлений о наличии у этих нарушений общих патогенетических звеньев. Рассматривая проблему сочетанных психоневрологических расстройств в этом ключе, можно утверждать, что изучение нейрофизиологических, нейрохимических и молекулярных механизмов таких состояний (а именно эта цель поставлена в работе Н.Н. Хлебниковой) является перспективной стратегией для фундаментальных и прикладных областей медицины и нейробиологии.

Структура и содержание работы

Диссертация Н.Н. Хлебниковой изложена на 403 страницах, построена по традиционной схеме состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения и выводов. Работа проиллюстрирована 51 рисунком и 44 таблицами; список цитируемой литературы включает 867 источников.

В разделе «Введение» автор, опираясь на эпидемиологические данные, подчеркивает, что решение проблемы нарастания глобального бремени психических заболеваний, среди которых немалую часть составляют сочетанные психоневрологические расстройства, имеет большую социально-экономическую значимость. Основываясь на теоретических разработках Г.Н. Крыжановского о патологических системах и современном понятии коннектома, Н.Н. Хлебникова акцентирует внимание на медико-биологическом аспекте проблемы коморбидности психоневрологических заболеваний, суть которого сводится к вопросу – формируются ли в процессе развития сочетанных нейропатологических синдромов новые нейронные интеграции, определяющие клиническую картину болезни, и, если да, то каковы механизмы их формирования и функционирования? В работе была поставлена цель изучить эти процессы на разных уровнях – от поведенческого до молекулярного. В рамках этой цели сформулированы конкретные задачи исследования.

Обзор литературы построен в соответствии с задачами: приведены клинические и экспериментальные данные о вкладе структур мозга, опосредующих эмоционально-мотивационную деятельность, в развитие сочетанных депрессивно-болевого и тревожно-депрессивных состояний; рассмотрены электрофизиологические и нейромедиаторные корреляты сочетанных психоневрологических нарушений, а также генетические и эпигенетические механизмы модуляции эмоционально-мотивационной сферы, в том числе, негативные воздействия на организм в ранний постнатальный период. Из обзора следует, что, несмотря на существенные достижения медицины и нейробиологии в изучении сочетанных психоневрологических нарушений, в этой области еще очень много белых пятен.

В разделе «Материалы и методы» даны подробные описания используемых диссертантом методик, набор которых очень широк – от стандартных поведенческих тестов до современных иммунохимических и молекулярно-биологических методов, что соответствует поставленной цели и задачам.

Наиболее развернутая часть диссертации – раздел «Результаты исследований и их обсуждение». Вся экспериментальная работа выполнена либо лично Н.Н. Хлебниковой, либо в соавторстве с коллегами из профильных лабораторий (в таких случаях в тексте диссертации имеются ссылки о совместной работе). Обработка данных и их интерпретация проведены автором диссертации. В этой части диссертации автор также

следует логике исследования от изменений поведения при развитии патологических синдромов к электрической активности эмоциогенных и мотивационных структур мозга и далее к биохимическим процессам, лежащим в основе наблюдаемых поведенческих нарушений.

Клиницистам хорошо известно, что при неврологических и психических расстройствах нарушаются нормальные связи между нейронами в ряде областей центральной нервной системы, изменяется функционирование и взаимодействие различных отделов мозга, меняется его пластичность - способность к адаптации, способность изменяться структурно и функционально в зависимости от условий окружающей среды. Для того чтобы помочь больным с такими нарушениями, нужно понять, что именно происходит с мозгом. А как это сделать, если "заглянуть" в него мы не в состоянии? Поэтому моделирование различных заболеваний, и прежде всего, моделирование на животных является незаменимым экспериментальным подходом к изучению психопатологий. Следует отметить, что в своей работе Н.Н. Хлебникова столкнулась с необыкновенно сложной задачей - моделированием сочетанных депрессивно-болевого и тревожно-депрессивных расстройств. Отдавая себе отчет, что любые модели на животных весьма приближенно отражают специфику «человеческих» заболеваний, автор доказала адекватность разработанных моделей.

При исследовании электрофизиологических механизмов МФТП-индуцированного депрессивного, неврогенного болевого и сочетанных депрессивно-болевого синдромов Н.Н. Хлебникова показала, что в патогенез указанных состояний вовлечены структуры мозга, являющиеся терминальными полями дофаминергических проекций: фронтальная кора, стриатум, прилежащее ядро, миндалина и гиппокамп. Однако динамика электрической активности мозга в этих областях в каждом случае имеет свою специфику. Эти данные хорошо вписываются в активно обсуждаемые в современной научной литературе теоретические представления о функционировании коннектома и о нарушениях в системе связей мозга (коннектопатиях), как причинах развития психоневрологических синдромов. Считается, что проявления коморбидности заболеваний наиболее вероятны при локализации нарушений в одних и тех же областях коннектома. Экспериментальные данные Н.Н. Хлебниковой подтверждают гипотезу сходства коннектопатий как основы коморбидности, подчеркивая при этом специфическую роль каждой вовлеченной в процесс структуры мозга. Автор акцентирует внимание на роли стриатума, обоснованно предполагая, что именно эта структура может быть детерминирующей в процессе формирования патологических систем при экспериментальном депрессивном и сочетанных депрессивно-болевого синдромах.

В разделах, посвященных биохимическим механизмам эмоционально-мотивационных расстройств, основное внимание уделено роли пролинспецифических

пептидаз – пролилэндопептидазы (ПЭП) и дипептидилпептидазы IV (ДП-IV) – в развитии депрессивно-подобных состояний различного генеза и смешанных тревожно-депрессивных нарушений у крыс. На основании данных об активности пептидаз в эмоцио- и мотивациогенных структурах мозга в динамике развития указанных патологических синдромов, а также в условиях применения ингибиторов ПЭП, автор делает заключение, что изменение активности этих пептидаз можно считать новым звеном патогенеза аффективных расстройств. По результатам специальных исследований с применением ингибиторов ДП-IV высказывается предположение, что модуляция активности этой пептидазы в неонатальном периоде запускает каскад нейропластических изменений в структурах мозга, опосредующих эмоционально-мотивационную деятельность. Эти процессы могут индуцировать формирование устойчивых нейронных сетей в ЦНС (патологических интеграций), функционирование которых определяет появление симптомов тревоги / депрессии / агрессии в подростковом возрасте и у взрослых животных. Интересно, что при таком способе моделирования нарушений стабильно увеличивается активность обеих пептидаз в стриатуме и фронтальной коре в динамике взросления крыс. Логичным продолжением исследований роли пролинспецифических пептидаз в генезе смешанных тревожно-депрессивных состояний стала серия экспериментов по изучению молекулярных механизмов формирования таких расстройств, в которой были получены приоритетные данные об экспрессии генов, кодирующих ПЭП и ДП-IV, в стриатуме. В совокупности полученные результаты подтверждают высказанную автором гипотезу о том, что в процессе развития сочетанных психоневрологических нарушений формируется патологическая интеграция структур мозга, вовлеченных в эмоционально-мотивационную деятельность. По мнению автора, детерминирующую роль в этом процессе может выполнять стриатум, а триггерным механизмом может служить повышение активности пролинспецифических пептидаз.

Достоверность результатов и обоснованность основных выводов работы

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов исследования. При моделировании сочетанных состояний боли и депрессии и смешанных эмоционально-мотивационных расстройств автор придерживался основных критериев валидности моделей: критерия «внешней схожести» (характер нарушений поведения), прогностического критерия (специфический ответ на препараты, используемые в клинике для лечения определённой формы психопатологии), конструкционного (сходство базовых нейробиологических механизмов развития патологии на модели и в клинике). В работе использованы классические методы оценки поведения, широко применяемые в мировой практике. В случаях модификации методик приведены веские обоснования их изменения.

Результаты каждого раздела воспроизведены в повторных сериях. Выборки животных репрезентативны для статистического анализа, который проведен с учетом современных требований статистики. Выводы вытекают из экспериментальных данных, полученных диссертантом, и в полной мере отражают результаты.

Автореферат диссертации Хлебниковой Н.Н. адекватно передает содержание работы. Список публикаций автора отражает основные экспериментальные данные диссертационного исследования, которые апробированы на российских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 58 работ (статей и тезисов конференций) на русском и английском языках, в том числе 27 статей в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны новые модели сочетанных депрессивно-болевого синдромов и смешанных тревожно-депрессивных состояний, проведен их феноменологический анализ, подтверждающий соответствие моделей их клиническому прообразу. При изучении взаимовлияния боли и депрессии получены оригинальные данные о том, что последовательность патогенных воздействий и стадия развития первично индуцированного синдрома определяют тяжесть поведенческих нарушений: наиболее тяжелые нарушения возникали при моделировании экспериментального депрессивного синдрома на фоне выраженного неврогенного болевого синдрома. При одновременном развитии боли и депрессии их взаимовлияние было наименьшим. Также выявлена связь между исходным тревожно-фобическим уровнем животных и выраженностью депрессивной и болевой симптоматики при моделировании психоневрологических синдромов. У низкотревожных животных процесс протекал тяжелее, чем у высокотревожных, и сопровождался повышением уровня тревожности.

В электрофизиологических экспериментах получены оригинальные данные, подтверждающие, что для каждого моделируемого синдрома (МФТП-индуцированного депрессивного, неврогенного болевого и сочетанных депрессивно-болевого синдромов) формируется особая патологическая интеграция структур ЦНС, в состав которой входят области мозга, вовлеченные в эмоционально-мотивационную деятельность и являющиеся мишенями дофаминергических проекций. Подчеркивается особая роль стриатума как потенциальной детерминантной структуры для формирования патологической системы.

В биохимической части исследования впервые получены прямые доказательства участия пролинспецифических пептидаз (ПЭП и ДП-IV) в развитии депрессивно-подобных состояний разной этиологии и смешанного тревожно-депрессивного состояния со скрытой агрессивностью: активность ПЭП и ДП-IV повышалась в

стриатуме и фронтальной коре. Также показана экспрессия генов *prep* и *dpp4* в стриатуме на моделях смешанного тревожно-депрессивного состояния, вызванного модуляцией активности ДП-IV в неонатальном периоде.

Приоритетные данные, полученные Н.Н. Хлебниковой, вносят существенный вклад в развитие фундаментальных представлений о нейрофизиологических, нейрохимических и молекулярных механизмах сочетанных нервнопсихических расстройств и смешанных тревожно-депрессивных состояний. Результаты экспериментальных серий, в которых показаны антидепрессивные, анксиолитические и антистрессорные эффекты ингибиторов ПЭП открывают перспективы для разработки новых стратегий патогенетической фармакотерапии и поиска новых классов лекарственных соединений. Разработанные автором модели сочетанного состояния боли и депрессии, а также смешанного тревожно-депрессивного состояния со стресс-индуцируемой агрессивностью могут быть использованы в последующих исследованиях механизмов коморбидных расстройств эмоционально-мотивационной сферы и скрининга новых фармакологических соединений с антидепрессантными и анксиолитическими свойствами.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний, влияющих на общую оценку работы Н.Н. Хлебниковой, нет. В порядке обсуждения хотелось бы услышать мнение автора по вопросам, касающимся дальнейших перспектив исследования.

1. Моделирование тревожно-депрессивного состояния у взрослых крыс путем неонатальной модуляции активности ДП-IV осуществляли с помощью ингибиторов ДП-IV, которые вводили в ПНД 5-18. Известно, что вмешательство в функционирование систем мозга в критические периоды развития ЦНС может приводить к серьезным психоневрологическим нарушениям. Имеются ли какие либо данные о влиянии сроков введения ингибиторов ДП-IV на последующее появление признаков нарушения эмоционально-мотивационной деятельности?
2. Известно, что аффективные расстройства часто сопровождаются когнитивными нарушениями. Было бы интересно получить такие характеристики разработанных в диссертационном исследовании моделей. Как диссертант представляет развитие исследований в данном направлении?

Заключение

Диссертация Хлебниковой Надежды Николаевны «Патологические интеграции в генезе депрессивно-болевого и тревожно-депрессивных синдромов (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология, является законченной

научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в рамках актуальной для современного общества проблемы выяснения механизмов развития сочетанных нервно-психических расстройств. По методическому уровню, достоверности результатов, обоснованности выводов, новизне и научно-практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденным постановлением правительства РФ от 24.09.13 номер 842 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Хлебникова Надежда Николаевна, заслуживает искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология».

Официальный оппонент:

заместитель директора
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»,
руководитель лаборатории
функциональной биохимии нервной системы,
доктор биологических наук, профессор
Телефон: +7-926-821-89-29
E-mail: nata_gul@mail.ru

Н.В. Гуляева

Подпись Н.В. Гуляевой заверяю:

Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»,
кандидат биологических наук, доцент

Н.В. Пасикова

«16» октября 2017 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, 117485, Россия, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5а. Телефон:(495)334-70-00 (секретариат), 789-38-52 (коммутатор); факс.:(499)743-00-56
E-mail: admin@ihna.ru