

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Б.В. Журавлева о диссертационной работе Хлебниковой Надежды Николаевны «ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНТЕГРАЦИИ В ГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИВНО-БОЛЕВЫХ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ СИНДРОМОВ (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук, по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Диссертационное исследование Н.Н. Хлебниковой посвящено изучению механизмов психоневрологических нарушений, затрагивающих эмоционально-мотивационную сферу – тревожно-депрессивных расстройств, повышенной агрессивности, а также аффективных состояний, связанных с хронической болью. И хотя в представлениях о патогенезе отдельных заболеваний аффективного спектра достигнут значительный прогресс, механизмы сочетанных психоневрологических расстройств изучены недостаточно, и многие вопросы в этой области до сих пор остаются открытыми. Это, в свою очередь, порождает существенные трудности в выборе патогенетической терапии таких состояний. Снижение качества жизни пациентов с такими заболеваниями и значительные затраты на их лечение и реабилитацию определяют большую медико-социальную значимость проблемы коморбидных расстройств ЦНС.

В своем исследовании Н.Н. Хлебникова использует системный подход к изучению патогенеза расстройств эмоционально-мотивационной сферы, перспективный в свете активно развивающейся сегодня системной медицины. С позиций системной медицины патологические процессы следует рассматривать как с точки зрения структурных связей между элементами системы, так и с точки зрения изменения взаимодействия этих элементов во времени. Исходя из этих представлений, при изучении механизмов сочетанных психоневрологических синдромов необходимо оценить динамику патологических процессов в мозге. Диссертант поставил перед собой трудную задачу – используя экспериментальное моделирование, изучить механизмы развития нервно-психических расстройств и, на основе сравнительного анализа данных электрофизиологических, нейрохимических и молекулярных исследований выявить патодинамические интеграции, лежащие в основе этих патологических состояний.

В контексте сказанного, представленная сегодня к защите работа Н.Н. Хлебниковой, несомненно, является актуальной.

## ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Экспериментальное моделирование является ведущим методологическим подходом в патофизиологии. Для изучения механизмов взаимовлияния хронической боли и депрессии автор использовал оригинальные модели депрессивно-болевых синдромов, отличительной особенностью которых являлось применение сразу двух патогенных воздействий: введение пронеуротоксина МФТП приводило к развитию депрессивного синдрома, а деафферентация задней конечности – к развитию неврогенной хронической боли. Смешанные тревожно-

депрессивные состояния развивались в результате вмешательства в развитие ЦНС на ранних этапах постнатального онтогенеза. Модели сочетанных патологических состояний были хорошо верифицированы и достаточно надежны, поскольку симптоматика воспроизведена в нескольких экспериментальных сериях. Работа Н.Н. Хлебниковой является многоуровневым исследованием. Для решения поставленных задач диссертант применил адекватные современные методы, широкий спектр которых следует отметить особо: классические поведенческие тесты, электрофизиологические и биохимические методы, подробно описанные в соответствующем разделе диссертации. Методический уровень проведенного исследования заслуживает высокой оценки. Выборки животных в контрольных и опытных группах достаточны для проведения корректной статистической обработки полученных результатов с учетом современных требований биометрики. Результаты грамотно интерпретированы, из них логично следуют выводы. Таким образом, достоверность представленных в работе результатов не вызывает сомнений.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ.** Автором разработаны новые модели сочетанных депрессивно-болевого синдромов и исследованы нейропатологические механизмы их развития. На трех моделях с различной последовательностью индукции боли и депрессии получены принципиально новые данные о том, что тяжесть течения депрессивно-болевого синдрома зависит от последовательности патогенных воздействий, стадии развития первично индуцированной патологии и исходного тревожно-фобического уровня животных. Особенности поведения животных при моделировании МФТП-индуцированного, неврогенного болевого и сочетанных депрессивно-болевого синдромов определяются в каждом случае формированием характерной для данного синдрома патологической системы, включающей структуры мозга, опосредующие эмоционально-мотивационный ответ. Диссертант приходит к такому заключению на основании анализа перестроек спектральных показателей электрической активности мозга. В нейрофизиологических экспериментах на всех моделях было убедительно показано, что в процессе формирования патологического состояния между эмоциогенными областями мозга возникают структурные связи, о чем свидетельствуют генерализованные изменения электрической активности мозга в ряде частотных диапазонов. В динамике моделируемых нейропатологических синдромов происходит реорганизация электрической активности мозга. Особенности паттерна электрической активности в эмоцио- и мотивациогенных структурах мозга были специфичны для каждой модели. Принимая во внимание тот факт, что изменения электрической активности во фронтальной коре и стриатуме возникали на ранних стадиях моделирования синдромов, диссертант выделяет эти две структуры, как системообразующие, так как их вовлечение в патологический процесс обязательно на начальных стадиях развития изученных синдромов. Факт длительного сохранения изменений электрической активности в стриатуме, включая период восстановления поведенческой активности животных, дает автору возможность высказать предположение о том, что стриатум играет



особую роль в поддержании функционирования возникших нейронных интеграций.

В нейрохимических экспериментах диссертантом впервые получены прямые доказательства участия пролинспецифических пептидаз – пролилэндопептидазы (ПЭП) и дипептидилпептидазы-IV (ДП-IV) - в патогенезе депрессивно-подобных состояний различной этиологии. Каталитическая активность обеих пептидаз повышалась в структурах мозга, которые, по данным электрофизиологических экспериментов, входят в патологическую систему, обуславливающую развитие депрессивно-подобного поведения. Нормализация поведения сопровождалось восстановлением активности ферментов до контрольных значений. Интересно, что ингибиторы ПЭП, оказывая антидепрессивный эффект, вызывали снижение активности в мозге не только ПЭП, но и ДП-IV. Эти факты подтверждают участие обеих изучаемых пептидаз в механизмах нейропластичности при смене функционального состояния мозга животных и предполагают их взаимодействие в механизмах развития аффективных нарушений.

На основании этих наблюдений и данных научной литературы автор предположил, что вмешательство на ранних этапах постнатального онтогенеза в формирование системы ДП-IV приведет к нарушениям мотивационного поведения животных. В результате неонатального действия ингибиторов ДП-IV с разным механизмом действия у животных развивалось смешанное тревожно-депрессивное состояние со стресс-провоцируемой агрессией. В нейрофармакологических экспериментах автор доказал соответствие этой модели прогностическому критерию валидности.

Еще одна находка данной работы – повышение экспрессии генов, кодирующих ДП-IV и ПЭП, в стриатуме взрослых крыс на моделях эмоционально-мотивационных расстройств, вызванных неонатальным действием ингибиторов ДП-IV. Эти данные подтверждают высказанное автором предположение об особой роли стриатума в патогенезе аффективных нарушений и свидетельствуют о том, что воздействие на активность ДП-IV в раннем постнатальном онтогенезе может запускать процессы формирования патологических интеграций.

Анализ полученных данных с позиций теории генераторных и системных механизмов нервных расстройств, позволил Н.Н. Хлебниковой развить идеи Г.Н. Крыжановского. По результатам представленных исследований, в основе экспериментальных депрессивно-болевого синдромов лежит формирование патологических нейронных интеграций, в состав которых входят патологические системы, обуславливающие деятельность каждого из нейропатологических синдромов. Патологические системы этих синдромов имеют общие звенья, о чем свидетельствуют данные нейрофизиологических, нейрохимических и молекулярных исследований.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.** Разработанные автором модели сочетанных депрессивно-болевого синдромов и смешанных эмоционально-мотивационных нарушений могут быть использованы для проведения фундаментальных исследований в области патогенеза коморбидных заболеваний, а также для скрининга новых фармакологических препаратов.

Обнаруженные автором антидепрессанты, анксиолитические и антистрессорные эффекты ингибиторов ПЭП открывают перспективы для разработки нового направления патогенетической терапии аффективных расстройств.

### **СТРУКТУРА, СОДЕРЖАНИЕ И ОФОРМЛЕНИЕ РАБОТЫ.**

Диссертационная работа построена по стандартному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания использованных методов, обширного раздела собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключения и выводов. Текст со списком литературы изложен на 403 страницах. Список цитируемых литературных источников включает 867 российских и зарубежных работ.

**Во введении** аргументированно доказана актуальность работы, приведены данные эпидемиологических исследований и прогнозов ВОЗ относительно распространенности заболеваний, затрагивающих эмоционально-мотивационную сферу. Обоснован выбор направлений нейрофизиологических и нейрохимических исследований, открывающих перспективы для понимания организации и функционирования нейронных интеграций в ЦНС. Цели и задачи исследования сформулированы ясно и лаконично. В этом разделе отражена научная новизна и практическая значимость проведенных исследований, сформулированы положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации основных результатов работы и полноте их отражения в публикациях автора.

**Обзор литературы**, ввиду многоплановости работы, достаточно объемен. Его содержание соответствует теме диссертационного исследования, методологическим и методическим подходам, использованным в работе. Каждая глава обзора соответствует одной из поставленных задач. В первой части обзора рассматриваются анатомические и нейрохимические аспекты таких состояний как депрессия, боль, тревога, агрессия с акцентом на роли в этих состояниях эмоциогенных структур мозга и дисбаланса моноаминергических нейромедиаторных систем. Следующая часть обзора посвящена современным представлениям об электрофизиологических коррелятах депрессии и хронической боли, к которым относят изменения спектральных характеристик электрической активности мозга и нарушения структуры цикла сон-бодрствование как облигатного признака указанных расстройств. Данные клинических ЭЭГ-исследований сопоставляются с результатами, полученными на животных во время внутривитальной и внутриклеточной регистрации электрической активности. В третьей части обзора автором систематизированы накопленные к настоящему времени данные о вкладе пептидергических систем в патогенез эмоционально-мотивационных расстройств, детально останавливаясь на роли в этом процессе пролинспецифических сериновых пептидаз. Такая подача данных обосновывает выбор для исследований представителей этого семейства – пролилэндопептидазы и дипептидилпептидазы-IV. Достаточно большой раздел обзора посвящен анализу влияния негативных факторов в раннем периоде постнатального онтогенеза на развитие эмоционально-мотивационных нарушений в процессе взросления. Диссертант вынужденно кратко останавливается на роли изучаемых в работе



молекулярных механизмов эмоционально-мотивационных нарушений, однако четко выделяет то, что в данный момент остается мало изученным. В целом, обзор литературы дает достаточно полное разностороннее представление о современном состоянии проблемы и, без сомнения, свидетельствует о профессионализме автора.

**В разделе «Материалы и методы исследования»** подробно описаны все использованные методические приемы, общие схемы экспериментов, а также изложены сведения о методах статистической обработки экспериментальных данных. Применение в соответствии с решаемыми задачами большого количества методик, включая методы современной нейробиологии (ВЭЖХ, иммуноферментный анализ, ПЦР-РВ), стало основой получения качественных результатов, которые не вызывают сомнений и дают автору работы основание для построения теоретической схемы формирования патологических нейронных интеграций при развитии сочетанных психоневрологических расстройств.

**Результаты исследования** описаны подробно, иллюстрированы наглядными рисунками и таблицами. Каждый раздел результатов исследования сопровождается их обсуждением. Подобный подход позволяет проследить логику исследований и объясняет каждый последующий шаг автора. В первой главе приведены данные об особенностях поведения животных с исходно низким и исходно высоким тревожно-фобическим уровнем при моделировании экспериментального депрессивно-болевого синдрома в условиях разной последовательности индукции боли и депрессии. Обнаружено, что исходно низкий тревожно-фобический уровень определяет более тяжелое течение неврогенного болевого синдрома и сочетанных состояний депрессии и боли и сопровождается стойким повышением уровня тревожности у крыс.

Значительный раздел диссертации посвящен результатам изучения нейрофизиологических механизмов формирования патологических нейронных интеграций, функционирование которых автор связывает с формированием и развитием моделируемых синдромов. Показано, что нарушения цикла сон-бодрствование и изменения электрической активности стриатума при моделировании МФТП-индуцированного депрессивно-подобного состояния сохраняются у крыс в течение длительного времени. На основании этих данных автор высказывает вполне закономерное предположение о пластических перестройках в структурах мозга, которые могут обуславливать формирование стойких нейронных интеграций, по терминологии автора, патологических интеграций, активность которой может не проявляться в периоды ремиссии.

Результаты нейрохимических исследований не менее интересны. Они значительно дополняют результаты нейропатфизиологических экспериментов. Получены данные, свидетельствующие о повышении активности ДП-IV и ПЭП во фронтальной коре и стриатуме при экспериментальных депрессивно-подобных состояниях различной этиологии, что позволяет автору высказать предположение о дизрегуляции пролинспецифических пептидаз, как об одном из механизмов патогенеза аффективных расстройств. В процессе изучения эффектов ингибиторов ДП-IV были разработаны новые модели смешанного тревожно-депрессивного состояния со скрытой стресс-провоцируемой агрессивностью. На этих моделях в нейрохимических и молекулярных исследованиях получены данные о

вовлеченности стриатума и фронтальной коры в патологическую нейронную интеграцию, определяющую развитие тревоги, депрессии и агрессивности у крыс. В специальной экспериментальной серии показана экспрессия генов, кодирующих ДП-IV и ПЭП, в стриатуме. Эти данные могут служить подтверждением выдвинутого автором предположения о роли стриатума как структуры, играющей важную роль в формировании патологических нейронных интеграций при депрессивно-подобных состояниях.

**В заключении** диссертант обсуждает дальнейшие перспективы применения системного подхода к изучению патогенеза нервно-психических заболеваний.

**Выводы** соответствуют поставленным задачам, хорошо структурированы, обоснованы и следуют из основных результатов выполненного исследования.

**Автореферат** отражает содержание и основные научные положения диссертационной работы. Основные результаты диссертации полно отражены в 27 статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, входящих в перечень ведущих периодических изданий, рекомендованных ВАК для опубликования научных результатов диссертаций. Результаты исследований были неоднократно представлены на различных научных конгрессах, съездах и конференциях, как в России, так и за рубежом.

Принципиальных замечаний по работе нет. При прочтении диссертации возникло несколько вопросов.

1. Чем обусловлен выбор дорзального, а не вентрального стриатума в электрофизиологических исследованиях?
2. В работе указано, что неврогенный болевой синдром развивался не у всех крыс с перерезкой седалищного нерва. Можно ли считать, что у таких животных не происходит реорганизация электрической активности структур мозга?

Следует подчеркнуть, что эти вопросы не касаются сути работы, не снижают научной ценности диссертации и носят дискуссионный характер.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Диссертация Н.Н. Хлебниковой «Патологические интеграции в генезе депрессивно-болевых и тревожно-депрессивных синдромов (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, посвящена изучению системных механизмов развития сочетанных эмоционально-мотивационных нарушений и является законченной научно-квалификационной работой. По актуальности, новизне, объему, методическим подходам, научной и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а совокупность полученных результатов можно квалифицировать как крупное научное достижение, вносящее существенный вклад в раскрытие патофизиологических

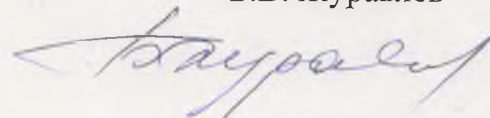


механизмов коморбидности психоневрологических расстройств, что имеет важное значение для фундаментальной и практической медицины. На основании вышеизложенного считаю, что Хлебникова Надежда Николаевна достойна присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

главный научный сотрудник лаборатории  
общей физиологии функциональных систем  
ФГБНУ «НИИ нормальной  
физиологии им. П.К. Анохина»,  
доктор медицинских наук, профессор  
Тел.: 8-916-212-47-46  
E-mail: b.zhuravlev@nphys.ru

Б.В. Журавлев



Подпись профессора Б.В. Журавлева удостоверяю.

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ нормальной  
физиологии им. П.К. Анохина»  
к.м.н.



А.Н. Кравцов

19.10.2017

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8; Тел.: +7 (495) 601-22-45; E-mail: nphys@nphys.ru