

О Т З Ы В

на автореферат диссертации **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.

В настоящее время в изучении механизмов аффективных психопатологий, достигнуты значительные успехи. Однако патогенез сочетанных и смешанных эмоционально-мотивационных расстройств остается не ясным. Можно ожидать, что будет сделано еще немало открытий, касающихся как нейронных механизмов развития коморбидных синдромов, так и возможностей расширения спектра их патогенетической терапии. **Актуальность настоящей работы не вызывает сомнений.**

Именно в русле этого направления исследований, в течение многих лет проводимых в лаборатории общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП», которой долгое время руководил Г.Н. Крыжановский, выполнена диссертация Н.Н. Хлебниковой. В работе анализируются нейрофизиологические, нейрохимические и молекулярные механизмы таких часто встречающихся психоневрологических нарушений как депрессивно-болевые синдромы и тревожно-депрессивные состояния, в условиях моделирования этих расстройств на животных.

С моей точки зрения, важным достижением автора является открытие участия двух сериновых пролинспецифических пептидаз – дипептидилпептидазы IV (ДП-IV) и пролилэндопептидазы (ПЭП) – в патогенезе аффективных расстройств. При моделировании депрессивно-подобных состояний разной этиологии появление симптомов депрессивности в поведении коррелирует с повышением активности ПЭП и ДП-IV в эмоциогенных структурах мозга (стабильно – во фронтальной коре и стриатуме). Нормализация поведения сопровождается снижением активности пептидаз до контрольных значений. На основании этих данных автор делает логичное заключение о том, что дизрегуляторное повышение активности ДП-IV и ПЭП в структурах мозга, связанных с реализацией эмоционально-мотивационного поведения, можно рассматривать как новое звено патогенеза депрессивно-подобных расстройств. Интересно, что ингибиторы ПЭП оказывали не только антидепрессивное (что ожидаемо, в свете вышеупомянутых данных), но и антистрессорное и анксиолитическое действие. Полученные результаты могут быть использованы для разработки нового направления патогенетической терапии депрессивных и тревожных расстройств, основанного на вмешательстве в работу системы пролинспецифических пептидаз.

Заслуживают внимания приоритетные результаты экспериментов по изучению неонатального влияния ингибиторов ДП-IV на поведение животных и на экспрессию генов, кодирующих ПЭП и ДП-IV, а также ферментов, участвующих в метаболизме моноаминов, которые, как показано во многих работах, вовлечены в механизмы аффективных расстройств. Ингибиторы ДП-IV, вводимые в раннем постнатальном онтогенезе, вызвали развитие устойчивых тревожно-депрессивных состояний. Результаты специальных исследований по доказательству адекватности этих состояний клиническому прообразу позволяют говорить о новых моделях смешанного тревожно-депрессивного состояния. Следует отметить, что паттерны поведенческих нарушений и изменения экспрессии генов различались в случаях неонатального введения ингибиторов с разным механизмом действия. Эти данные косвенно подтверждают гипотезу автора о том, что развитие смешанных эмоционально-

мотивационных расстройств связано с формированием патологических интеграций в ЦНС, которые определяют тип течения расстройства.

В целом, полученные результаты существенно расширяют имеющиеся представления о механизмах развития сочетанных психоневрологических синдромов. Они указывают на то, что при развитии коморбидных синдромов, формируются качественно новые устойчивые нейронные взаимосвязи (патологические интеграции), функционирование которых лежит в основе симптоматики и определяет прогноз течения таких состояний.

Принципиальных замечаний по автореферату не имеется. Полученные результаты отражены в 29 научных публикациях (статьях). Результаты диссертации были доложены на ряде Российских и международных конференций. Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа «Патологические интеграции в генезе депрессивно-болевого и тревожно-депрессивных синдромов», представляет собой полноценное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне, в результате которого получены новые важные результаты.

Данная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (пп. № 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), а ее автор **Хлебникова Надежда Николаевна**, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий лабораторией молекулярной
генетики соматических клеток
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки
Институт молекулярной генетики
Российской академии наук,
доктор биологических наук, профессор

Гривенников Игорь Анатольевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук; 123182 г. Москва, пл. академика Курчатова д.2
Тел.: 8(499)-1960014; Эл. почта: igorag@img.ras.ru

Подпись И.А. Гривенникова заверяю,
Ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Институт молекулярной генетики
Российской академии наук,
кандидат биологических наук



Л.Е. Андреева

« 17 » октября 2017 г.