

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Н.Н. Хлебниковой «Патологические интеграции в генезе депрессивно-болевого и тревожно-депрессивных синдромов (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – «Патологическая физиология»

Известно, что у пациентов с депрессией, осложненной наличием коморбидных психоневрологических заболеваний, прогноз течения заболевания хуже, а социальная дезадаптация встречается значительно чаще, чем у лиц, страдающих только одной формой патологии. В последние десятилетия появилось множество специально разработанных руководств по оптимизации фармакотерапии антидепрессантами, однако, несмотря на появление новых поколений препаратов, пациенты с сочетанными психоневрологическими нарушениями отвечают на лечение лишь частично, либо вовсе не демонстрируют улучшений. Изучению этих проблем и посвящена диссертационная работа Н.Н. Хлебниковой, что определяет ее актуальность. По мнению диссертанта, устойчивость таких больных к патогенетической терапии связана с формированием у них новых механизмов системного ответа.

В представленной диссертации на моделях дофамин-дефицитзависимого депрессивного, невrogenного болевого синдрома, а также на специально разработанных автором моделях депрессивно-болевого синдрома у крыс впервые показано, что для каждого моделируемого состояния существует характерный паттерн электрической активности структур мозга, вовлеченных в эмоциональную деятельность. На основании полученных данных диссертант предполагает, что эти (и не только эти) структуры взаимодействуют между собой и образуют специфические нейронные контуры, функционирование которых лежит в основе развития изучаемых патологических синдромов. Такие патологические интеграции, как показали электрофизиологические исследования диссертанта, качественно различны для моделируемых патологических процессов. Динамика электрической активности в структурах мозга отражает изменение состояния этих нейронных интеграций в процессе развития патологии, что может определять симптоматику разных стадий течения синдрома. Н.Н. Хлебниковой обнаружен интересный факт: на ранних этапах развития патологических синдромов однонаправленные изменения электрической активности выявлены в стриатуме и фронтальной коре. Автор предполагает, что именно эти структуры запускают формирование патологической системы. Изменения электрической активности в стриатуме сохранялись на стадии нормализации поведенческой активности, что позволило сделать вывод об особой роли этой структуры в патологическом процессе, что выглядит вполне обоснованно.

В структурах мозга, которые по данным электрофизиологического анализа входят в состав патологических интеграций, лежащих в основе эмоционально-мотивационных нарушений, автор исследовал нейрoхимические механизмы смешанных тревожно-депрессивных состояний с латентной агрессией. В этих экспериментах Н.Н. Хлебникова использовала два подхода: общепринятый для аффективных расстройств анализ состояния моноаминергических систем и впервые примененный автором анализ активности двух пролинспецифических пептидаз – дипептидилпептидазы-IV (ДП-IV) и пролилэндопептидазы (ПЭП). На моделях депрессивно-подобного состояния различной этиологии и на моделях смешанных тревожно-депрессивных состояний, индуцированных действием ингибиторов ДП-IV в неонатальном периоде, обнаружены принципиально сходные изменения – повышение активности ПЭП и ДП-IV в стриатуме и фронтальной коре. Стабильные изменения функциональной активности дофаминергической и/или серотонинергической систем у крыс со смешанным тревожно-депрессивным состоянием были выявлены в стриатуме. В этой же структуре была повышена экспрессия генов, кодирующих ДП-IV и ПЭП. Этот факт хорошо укладывается в гипотезу об особой роли стриатума в развитии эмоционально-мотивационных нарушений. Автор приводит веские аргументы в пользу предположения о том, что модуляция активности ДП-IV в неонатальном периоде служит пусковым механизмом в патогенезе

тревожно-депрессивных состояний, а повышение активности/экспрессии ПЭП в стриатуме, связано с поддержанием функционирования патологической нейронной интеграции. Обнаружено, что трициклический антидепрессант имипрамин и ингибиторы ПЭП нормализовали поведение животных, активность пептидаз и функциональную активность моноаминергических систем.

Полученные Н.Н. Хлебниковой результаты представляют значительный научно-теоретический и практический интерес для понимания нейрофизиологических и нейрохимических процессов, лежащих в основе развития сочетанных психоневрологических расстройств, что, в свою очередь, открывает перспективы для поиска новых подходов к патогенетической терапии коморбидных заболеваний.

Таким образом, на основании материала, представленного в автореферате, можно заключить, что диссертационная работа, безусловно оставляет положительное впечатление и соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Хлебникова Надежда Николаевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология.

Зав. кафедрой нормальной физиологии  
Медицинского Института  
Российского Университета Дружбы народов  
Д. б. н., профессор  
тел.: 8(495) 433-10-22 внутр. 19-64,  
e-mail: torshin\_vi@rudn.university



В.И. Торшин

« 17 » октября 2017 г.

Подпись профессора В.И. Торшина заверяю

Н.В. Ермакова

Адрес МИ РУДН: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8  
Телефон: (495) 433-27-94  
E-mail: [med.dekanat@rudn.university](mailto:med.dekanat@rudn.university)