

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.003.01

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по диссертации Хлебниковой Н.Н. на тему «Патологические интеграции в генезе депрессивно-болевого и тревожно-депрессивных синдромов (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени доктора биологических наук.

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 09 ноября № 6

о присуждении Хлебниковой Надежде Николаевне, гражданке РФ, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Патологические интеграции в генезе депрессивно-болевого и тревожно-депрессивных синдромов (экспериментальное исследование)» по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология» принята к защите 01.06.2017, протокол № 5 диссертационным советом Д 001.003.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8) (Приказ Рособрнадзора о создании диссертационного совета № 1925-1299 от 09.09.2009; Приказы Минобрнауки о внесении изменений в состав совета № 656/нк от 23.06.2015; № 1252/нк от 14.10.2016).

Соискатель Хлебникова Надежда Николаевна 1961 года рождения, в 1991 году защитила диссертацию «Электростимуляционная модель фокальной судорожной активности в коре головного мозга крыс» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 - «патофизиология» в диссертационном совете Д 001.003.01 по патофизиологии, созданном на базе Научно-исследовательского института общей патологии и патологической физиологии АМН СССР, с 1983 г. работает в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; с 2009 г. по настоящее время – ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы.

Диссертация выполнена в лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Научный консультант:

Крупина Наталия Александровна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Официальные оппоненты:

Гуляева Наталия Валерьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией функциональной биохимии нервной системы Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук.

Гомазков Олег Александрович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича».

Журавлев Борис Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории общей физиологии функциональных систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».

Отзывы официальных оппонентов положительные, в них дана высокая оценка представленной работы. На поставленные в отзывах вопросы Н.Н. Хлебниковой даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии имени И.П. Павлова Российской академии наук (г. Санкт-Петербург) в своем положительном заключении, подписанном заместителем директора по научной работе, главным научным сотрудником ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» РАН, д.б.н. Е.А. Рыбниковой и заместителем директора по научной работе ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» РАН, д.б.н. Н.П. Александровой, утвержденном директором ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» РАН, членом-корреспондентом РАН Л.П. Филаретовой, указала, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований создана новая научная концепция о закономерностях формирования и функционирования патологических интеграций в ЦНС при развитии смешанных психоневрологических расстройств и заложены основы нового научного направления по изучению центральных механизмов коморбидных эмоционально-мотивационных состояний. Совокупность основных положений работы можно квалифицировать как научное достижение, которое вносит существенный вклад в решение приоритетной задачи практического здравоохранения – разработки методов диагностики и лечения психоневрологических расстройств смешанного типа. Данная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, Хлебникова Надежда Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – «Патологическая физиология».

Замечаний по работе нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в данной отрасли науки, имеют публикации по исследованиям, близким к проблеме диссертационной работы соискателя (публикации размещены на сайте ФГБНУ НИИОПП www.niiopp.ru), и, таким образом, могут определить научную и практическую ценность диссертации.

Соискатель имеет 155 печатных научных работ, в том числе, по теме диссертации – 58 работ; 27 из них опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК. В опубликованных работах представлены результаты исследований, посвященных изучению нейрофизиологических, нейрохимических и молекулярных механизмов развития эмоционально-мотивационных нарушений на моделях сочетанных депрессивно-болевого синдромов и смешанных тревожно-депрессивных состояний у крыс.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Крупина Н.А., Орлова И.Н., **Хлебникова** Н.Н., Графова В.Н., Смирнова В.С., Кукушкин М.Л., Крыжановский Г.Н., Панкова Н.Б., Родина В.И. Экспериментальный депрессивно-болевого синдром у крыс с исходно различным тревожно-фобическим уровнем: исследование особенностей поведения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 133, № 6. С. 634-639.
2. **Хлебникова** Н.Н., Крупина Н.А., Кушнарёва Е.Ю., Золотов Н.Н., Крыжановский Г.Н. Влияние имиπραмина и ингибитора пролилэндопептидазы бензилоксикарбонил-метионил-2(s)-цианопирролидина на активность пролинспецифических пептидаз в мозге крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т.152, № 10. С. 387-391.
3. **Хлебникова** Н.Н., Крупина Н.А., Кушнарёва Е. Ю. Уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс при экспериментальном моделировании депрессивно-подобных состояний // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. № 4. С. 3-10. 26.
4. **Хлебникова** Н.Н., Кушнарёва Е.Ю., Кудрин В.С., Крупина Н.А. Влияние имиπραмина и ингибитора пролилэндопептидазы бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-цианопирролидина на уровень моноаминов и их метаболитов в мозге крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием // Нейрохимия. 2014. Т.31. № 4. С. 314-320.
5. Krupina N.A., **Khlebnikova** N.N. Neonatal Exposure to the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors Diprotin A and Sitagliptin Induces Depression-Like Behavior, Anxiety, and Latent Aggression in

На автореферат поступило 10 положительных отзывов. Отзывы прислали:

1. **Воронина Татьяна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»;

2. **Грачев Сергей Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

3. **Гривенников Игорь Александрович**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой молекулярной генетики соматических клеток Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной генетики» Российской академии наук;

4. **Еникеев Дамир Ахметович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

5. **Каменский Андрей Александрович**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова;

6. **Киренская Анна Валерьевна**, доктор биологических наук, руководитель лаборатория клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

7. **Латанов Александр Васильевич**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова и **Данилова Раиса Александровна**, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова;

8. **Тиганов Александр Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный Центр психического здоровья», руководитель отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «НЦПЗ»;

9. **Торшин Владимир Иванович**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»;

10. **Щетинин Евгений Вячеславович**, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» и **Арушанян Эдуард Бениаминович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой фармакологии ФГАОУВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Все отзывы положительные, в них отмечается:

актуальность темы: диссертация посвящена поиску решения важной медико-социальной проблемы коморбидных расстройств эмоционально-мотивационной сферы – экспериментальному

исследованию механизмов развития нейрпатологических синдромов, отличительной особенностью которых является сочетанный характер развития депрессии и боли или депрессии и повышенной тревожности. Знание патогенеза таких расстройств необходимо для более глубокого анализа состояния пациентов, определения потенциальных рисков и выработки терапевтической стратегии;

новизна: разработаны модели сочетанных депрессивно-болевого синдромов и смешанных тревожно-депрессивных состояний. Полученные результаты обосновывают предположение автора о формировании качественно различных для каждого моделируемого состояния патологических нейронных интеграций, функционирование которых определяет развитие характерной симптоматики;

практическая значимость работы: на основе выявленных в эксперименте закономерностей патогенеза сочетанных заболеваний эмоционально-мотивационной сферы открываются перспективы для определения новых подходов к патогенетической терапии таких расстройств; разработанные автором новые модели смешанных эмоционально-мотивационных нарушений можно использовать для дальнейшего изучения механизмов сложных нейрпсихопатологических синдромов и для скрининга препаратов для фармакотерапии таких состояний.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны: новые представления о формировании и функционировании патологических интеграций в ЦНС в процессе развития сочетанных депрессивно-болевого и смешанных тревожно-депрессивных состояний; такие интеграции можно рассматривать как сложные функциональные объединения структур мозга, в состав которых входят патологические системы, обуславливающие деятельность каждого из нейрпатологических синдромов. Патологические системы этих синдромов имеют общие звенья и образуют качественно новые для каждого сочетанного нейрпсихопатологического синдрома нейронные интеграции, активность которых обуславливает клинические проявления данного синдрома;

экспериментально доказано, что фронтальная кора и стриатум играют особую роль в механизмах развития эмоционально-мотивационных нарушений; на моделях МФТП-индуцированного депрессивного синдрома, депрессивно-подобного поведения в тесте принудительного плавания, смешанного тревожно-депрессивного состояния, вызванного неонатальным действием ингибиторов дипептидилпептидазы-IV, получены экспериментальные свидетельства, что пролинспецифические пептидазы – дипептидилпептидаза-IV и пролилэндопептидаза – участвуют в патогенезе эмоционально-мотивационных расстройств; об этом свидетельствуют повышение активности этих пептидаз и экспрессия кодирующих их генов в структурах мозга;

введены новые представления о влиянии исходного тревожно-фобического уровня животных на тяжесть протекания нейрпсихопатологических синдромов: животные с низким уровнем тревожности более чувствительны к патогенным воздействиям. Доказано значение последовательности индукции депрессии и боли на течение сочетанных депрессивно-болевого синдромов: наиболее тяжелое течение выявлено в случае индукции депрессивно-подобного состояния на фоне выраженного деафферентационного синдрома;

предложены новые подходы к разработке комплексной патогенетической терапии аффективных расстройств с учетом антидепрессивных, анксиолитических и антистрессорных эффектов ингибиторов пролилэндопептидазы.

Теоретическая значимость исследования обоснована следующими положениями:

доказано: что в патогенез сочетанных депрессивно-болевого и тревожно-депрессивных состояний вовлечены структуры головного мозга, как минимум, фронтальная кора, стриатум, прилежащее ядро, миндалина и гиппокамп, причем фронтальная кора и стриатум вовлечены в процесс на ранних этапах развития патологии и выполняют роль системообразующего комплекса в формировании патологических интеграций; нейрофизиологические изменения в стриатуме сохраняются в период, когда поведенческие симптомы эмоционально-мотивационных нарушений

отсутствуют. В биохимических и молекулярных исследованиях получено подтверждение формирования таких интеграций при развитии аффективных нарушений. Данные развивают теорию патологических интеграций Г.Н. Крыжановского, учитывая передовой опыт отечественных и зарубежных исследований в этой области.

Эффективно использован интегративный подход, включающий современный комплекс базовых методов с целью исследования нейрофизиологических, нейрохимических и молекулярных механизмов формирования патологических интеграций и закономерностей их функционирования в условиях моделирования сочетанных депрессивно-болевого и смешанных тревожно-депрессивных состояний, включающий методы исследования поведения животных, методы регистрации и анализа электрической активности структур мозга, современные биохимические и молекулярные методы.

Изложены факты, демонстрирующие, что развивающаяся на фоне выраженного депрессивно-подобного поведения хроническая боль пролонгирует депрессивно-подобное состояние, которое, в свою очередь, усиливает болевую симптоматику; при одновременном развитии неврогенного болевого синдрома и МФТП-индуцированного депрессивного синдрома не выявлено взаимовлияния депрессии и боли; индукция депрессивного синдрома на фоне развившегося деафферентационного синдрома в 50% случаев приводила к летальному исходу. Поведенческие особенности моделируемых патологий определяются формированием в ЦНС нейронных контуров, активность которых обуславливает характерные паттерны электрической активности мозга. Данные электрофизиологических экспериментов свидетельствуют о динамической организации структур ЦНС в процессе развития нейропатологического синдрома. Особенности изменений спектральных характеристик электрической активности во фронтальной коре и стриатуме подтверждают гипотезу о ключевой роли этих структур в патогенезе расстройств эмоционально-мотивационной сферы. На разных моделях депрессивно-подобного состояния показано, что нормализация поведения, в том числе, в результате применения ингибиторов пролилэндопептидазы, сопровождается нормализацией активности пролилэндопептидазы и дипептидилпептидазы-IV. Эти данные подчеркивают важную роль дизрегуляции активности обеих пролинспецифических пептидаз в структурах мозга как нового звена патогенеза эмоционально-мотивационных расстройств.

Раскрыты закономерности формирования патологических интеграций в ЦНС на разных уровнях организации: поведенческом, электрофизиологическом, нейрохимическом и молекулярном.

Изучен вклад центральных моноаминергических систем и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в механизмы развития эмоционально-мотивационных нарушений на моделях депрессивно-подобных и смешанных тревожно-депрессивных состояний. Получены новые прямые экспериментальные свидетельства, что усиление тяжести проявления психопатологического синдрома сопровождается расширением числа структур мозга, вовлеченных в процесс, то есть усложнением патологических интеграций в ЦНС.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны новые модели сочетанного состояния боли и депрессии, смешанного тревожно-депрессивного состояния с повышенной агрессивностью и доказана их валидность. Эти модели могут быть эффективно использованы для дальнейшего изучения базовых механизмов развития коморбидных расстройств эмоционально-мотивационной сферы в целях определения прогностических критериев течения заболевания и выработки стратегии терапевтического воздействия; модели могут применяться для скрининга новых фармакологических соединений с антидепрессантными и анксиолитическими свойствами;

представлены результаты, свидетельствующие о дизрегуляции в системе пролинспецифических пептидаз в структурах мозга как нового звена патогенеза расстройств эмоционально-мотивационной сферы, что открывает новые перспективы для коррекции тревожно-депрессивных состояний с использованием ингибиторов пролилэндопептидазы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Все результаты получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов. Научные положения и выводы, содержащиеся в работе, соответствуют цели исследования, обоснованы экспериментальными фактами; результаты исследований опубликованы в отечественной и зарубежной печати, апробированы на отечественных и международных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит в том, что результаты, представленные на защиту, получены и обработаны автором лично, либо при его непосредственном участии. Разработка общего плана исследований, выбор методологического подхода, определение дизайна экспериментов, подбор методик и интерпретация результатов были выполнены совместно с научным консультантом д.б.н. Н.А. Крупиной. Моделирование болевого синдрома проводили совместно с сотрудниками лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли (зав. – д.м.н., проф. М.Л. Кукушкин). Нейрохимические и молекулярные исследования проводили совместно с сотрудниками лаб. нейрохимической фармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» (зав. – к.м.н. В.С. Кудрин) и отд. фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» (рук. – акад. РАН, д.м.н., проф. В.П. Чехонин). Весь комплекс поведенческих исследований, подготовка проб для нейрохимических и молекулярных исследований, иммуноферментный анализ, обработка первичных данных и статистическая обработка результатов были выполнены лично автором. Н.Н.Хлебникова подготовила основные публикации по выполненной работе, текст диссертации и автореферата, провела апробацию результатов работы.

На заседании 09 ноября 2017г. диссертационный совет принял решение:

- диссертация Н.Н. Хлебниковой соответствует пункту 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), так как совокупность основных ее положений можно квалифицировать как крупное научное достижение, вносящее существенный вклад в раскрытие патофизиологических механизмов сочетанных психоневрологических расстройств, что имеет важное значение для патологической физиологии, фундаментальной и практической медицины;

- в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации;

- присудить Хлебниковой Надежде Николаевне ученую степень доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 23 доктора наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 24, «против» - нет, действительных бюллетеней нет.

Председатель совета,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



А.А. Кубатиев

Ученый секретарь,
кандидат медицинских наук

Л.Н. Скуратовская

09 ноября 2017 г.