

## ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

**на диссертационную работу Фрейман Софьи Владимировны «Нарушение функционирования стресс-реализующих систем, ассоциированные с тревожно-депрессивным поведением: трансляционное исследование», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности физиология, 03.03.01**

### Актуальность темы исследования

Актуальность изучения расстройств тревожно-депрессивного спектра обусловлена их высокой распространенностью и недостаточной эффективностью существующих терапевтических стратегий. Несмотря на многолетние интенсивные исследования депрессии, в настоящее время точные молекулярные механизмы патогенеза этого заболевания неизвестны. Клиническая психиатрия выделяет ключевые симптомы, позволяющие диагностировать депрессию, что, однако, никак не отражает особенности этиологии и патогенеза разных состояний, подпадающих под диагностическую картину депрессивного расстройства. При исследовании экспериментальной депрессии в моделях на лабораторных животных можно не только раскрыть ключевые механизмы патогенеза, но и выявить различия между сходными по симптоматике состояниями различного генеза. В настоящее время не вызывает сомнений, что предрасположенность к депрессии у людей значительно возрастает при хроническом стрессорном воздействии среды, как во взрослом возрасте, так и в случае отдаленных последствий воздействия на ранних этапах онтогенеза. Накапливаются данные об отсроченных эффектах не только пренатального стресса, но и неонатальных инфекций, которые ранее не оценивались как потенциальные риски предрасположенности к депрессии. Это подтвердилось в диссертационной работе С.В. Фрейман в экспериментальной модели с использованием неонатальной провоспалительной индукции, которая привела к формированию устойчивого тревожного и депрессивно-подобного поведения у крыс через 3 месяца после воздействия. Таким образом, использование этой модели при исследовании патогенеза депрессии является новым актуальным направлением исследований, позволяющим выявить факторы формирования предрасположенности к депрессии и запускаемые ими механизмы. Еще одним несомненным достоинством работы С.В.Фрейман является ее трансляционный характер – проведение параллельного исследования в эксперименте и клинике и сопоставления экспериментальных данных с клиническими. Актуальность трансляционных исследований для клинической медицины обусловлена возможностью постановки и проверки гипотез в рамках одной работы, а также

налаживанием тесного взаимодействия исследователей и клиницистов, что позволяет рассматривать исследуемую проблему с разных углов зрения. Таким образом, следует отметить особую актуальность диссертационной работы С.В. Фрейман как в отношении проблемы исследования и поставленных задач, так и в отношении используемых для их решения подходов.

### **Структура и содержание диссертации**

Структура и содержание диссертации С.В. Фрейман соответствуют требованиям ВАК. Диссертация построена по традиционному плану и разбивается на следующие разделы: введение, обзор литературы, цели и задачи, методы, результаты, их обсуждение, заключение и выводы. Диссертация содержит 30 рисунков, 3 таблицы, 1 приложение, изложена грамотным академическим языком на 120 страницах машинописного текста. Во введении автором обосновывается актуальность проблемы исследования, его новизна и значимость, формулируются положения, выносимые на защиту. Обзор литературных данных достаточно подробный, включает как зарубежные, так и отечественные источники литературы, даны ссылки на все ключевые работы в данной области. В нем обосновывается вовлечение провоспалительных процессов в формирование тревожно-депрессивных патологий, приводятся сведения о системах стрессорного ответа организма (стресс-реализующих систем), дисфункции при депрессиях таких систем как ГГНС, системы нейровоспаления и нейротрофинов. Рубрикация и объем этого раздела диссертации свидетельствуют о компетентности автора в области исследуемой проблематики. Хочется отметить, что обзор литературы производит очень хорошее впечатление и демонстрирует не только глубокие знания автора о стресс-реализующих системах, этиологии и патогенезе депрессий, но и его несомненные аналитические способности. Цель и задачи в соответствующем разделе сформулированы чётко. В разделе Материалы и методы диссертант последовательно излагает методики каждой из частей диссертационной работы: описывает методики по формированию депрессивно-подобного поведения с помощью хронического непредсказуемого стресса, неонатального провоспалительного стресса, а также методику отбора испытуемых в клинической части работы. Раздел также включает описание поведенческих методик, применявшихся для работы с животными, описание предложенного автором стрессогенного теста, применявшегося в клинической части работы, а также молекулярно-биохимических методов измерения исследуемых показателей. Полученные данные изложены в разделе «Результаты исследования»,

разделенном на 4 подраздела, в соответствующем задачам порядке. Этот раздел содержит большое количество иллюстративного материала, его подробность и наглядность оставляют хорошее впечатление и облегчают восприятие изложенных результатов. В разделе «Обсуждение результатов» автор с успехом анализирует полученные в рамках своего исследования сведения в свете современных представлений и данных литературных источников. Все впервые полученные оригинальные данные логично вписаны диссертантом в существующие концепции и восполняют имеющиеся в них пробелы. В «Заключении» автор лаконично и ярко подводит основные итоги проведенной работы. Сформулированные выводы обоснованы полученными результатами, полностью соответствуют поставленным задачам, их достоверность не вызывает сомнений.

### **Новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе С.В. Фрейман получила новые данные по отдаленным негативным последствиям неблагоприятных воздействий раннего периода жизни на модели неонатального провоспалительного стресса (НПС) у крыс. НПС у крысят приводит к проявлению депрессивно-подобной симптоматики во взрослом возрасте, а также влечет функциональные перестройки многих важнейших систем организма. В данной работе впервые было показано, что нарушение функционирования ГГНС (по уровню и выбросу глюкокортикоидных гормонов) и системы нейротрофических факторов (по уровням BDNF и NGF) у таких крыс выявляются не только в крови, но и в структурах мозга. Более того, в работе получены данные, что часть нарушений функционирования ГГНС, системы нейротрофинов и провоспалительных цитокинов выявляется только в условиях реализации стрессорного ответа.

Изучение патофизиологии клинической депрессии затруднено по причине сложности и этических ограничений работы с пациентами, а также ввиду недостаточной информативности малоинвазивных методов анализа. В этой связи изучение функционирования систем организма при депрессии по реакции этих систем на моделируемый и контролируемый стресс является очень удачным и перспективным подходом, позволяющим ценить работу каждой изучаемой системы по маркерам крови. С помощью разработанного стресс-теста в рамках исследования была проверена стрессорная реакция пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой и пациентов с депрессией. Следует подчеркнуть, что такого рода исследований с участием людей с

депрессией крайне мало, для большинства показателей это было проделано впервые, что также определяет высокую ценность проведенной работы.

### **Значимость полученных автором результатов для науки и производства**

В диссертации Фрейман С.В. выявила ассоциированные с тревожным и депрессивно-подобным поведением нарушения функционирования в исходном состоянии и при реализации стрессорной реакции трех систем - ГГНС, системы нейротрофинов и провоспалительных цитокинов. Детальность и комплексность исследования, в результате которого удалось получить большой объем новых сведений, восполняющих пробелы в современной теории, определяют высокую научную значимость данной работы.

Наряду с этим, в рамках исследования, проведенного С.В. Фрейман, был разработан стрессогенный тест, применимый не только у здоровых испытуемых, но и у пациентов с депрессией. Разработка инструментария для работы с пациентами, страдающими психическими заболеваниями, необходима для дальнейших исследований в этой области. Причем адекватность используемых в работе с пациентами методик во многом определяет успешность всего исследования. В работе доказана валидность и информативность разработанного стресс-теста, что делает его незаменимым инструментом клинических исследований и открывает перспективы использования в диагностике и дифференциальной диагностике. Последнее составляет большую проблему в отношении разнородной группы тревожно-депрессивных расстройств, обладающих высокой степенью коморбидности с другими нозологиями. Следовательно, высокая практическая значимость работы состоит в разработке и апробации стресс-теста, применимого у людей с депрессией, который также в дальнейшем может использоваться для разработки методик клинической диагностики. Кроме того, важное практическое значение для клинических исследований имеют данные С.В.Фрейман о том, что уровень глюкозы в крови может быть информативным показателем уровня стресса.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность и достоверность полученных научных положений и выводов обеспечивается продуманным дизайном всего исследования и схем экспериментов,

достаточным размером выборок, грамотным статистическим анализом. В диссертационной работе Фрейман С.В. использовала 113 животных, в нем приняли участие 118 человек, из которых 74 – пациенты психоневрологического стационара с тревожно-депрессивной симптоматикой. При анализе полученных данных применен широкий набор адекватных статистических методов, учтены особенности выборок и анализируемых показателей.

### **Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

### **Замечания по работе**

В целом, текст и иллюстративный материал диссертационной работы производит положительное впечатление. Отмечаются лишь немногочисленные недочеты стилистического и редакционного плана. Представление последовательно проведенных тестов поведения как субхронического стрессорного воздействия, на наш взгляд, следует аргументировать более четко. В клинической части исследования при анализе проведения стресс-теста и анализе стрессорной реакции следует учитывать, что забор крови, который производился перед стресс-тестом, а также ожидание следующей процедуры сами по себе являются дополнительным стрессирующим фактором. Кроме того, некорректно делать заключение о том, что стрессорной активации ГГНС у НПС крыс не происходит, судя лишь по одной временной точке. Известны изменения динамики активации ГГНС в ответ на различные воздействия (например, тяжелую гипоксию), при которых фаза активации отсрочена или затянута во временном отношении. Сделанные несущественные замечания не снижают качества и значимости проделанной работы, принципиальных замечаний к проведению исследований, обработке результатов, содержанию и оформлению диссертации нет.

В ходе ознакомления с диссертацией возник ряд вопросов, которые хотелось бы прояснить:

1. Почему в работе не анализировали функциональное состояние второй основной стресс-реализующей системы – симпато-адреномедуллярной?
2. Почему забор образцов крови и мозга у крыс проводили именно через 30-40 мину после последнего процедурного стресса, у людей – через 60 мин после терминации стресса. Это время рассматривалось как пик стрессорных реакций? Эту временную точку необходимо обосновать.

3. Оценивались ли в клинической части работы гендерные различия. В работе нет информации про пол испытуемых.
4. В разделе про моделирование депрессий на животных автор пишет, что линия крыс Вистар-Киото (WKY) может использоваться в качестве генетической модели депрессии, и для нее есть соответствующая линия контроля. Между тем, как известно, крысы WKY сами являются нормотензивным контролем к крысам линии спонтанно-гипертензивных крыс (SHR). Вопрос - что известно про уровень депрессивности крыс линии SHR и какая контрольная линия имелась ввиду автором?
5. Принималась ли во внимание у участвующих в работе пациентов коморбидность депрессивной патологии с другими нозологиями?

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в работе данные по отсроченным последствиям неонатального стресса, а также по нарушению функционирования стрессорной реакции, ассоциированному с тревожно-депрессивной симптоматикой у людей и животных, могут быть использованы научно-исследовательскими институтами для планирования экспериментальных и клинических исследований в этой области. Их необходимо внедрить в лекционные курсы ВУЗов и постдипломного образования врачей по программам физиологии, перинатологии, педиатрии, психиатрии, фармакологии. Разработанный в рамках диссертационной работы стресс-тест может быть применен в медицинских учреждениях как для клинических исследований, так и внедрен в клиническую практику в качестве функционального теста, применимого у пациентов с психическими расстройствами, в том числе при динамическом наблюдении.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Фрейман С.В. является самостоятельным законченным исследованием, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертационным работам

на соискание ученой степени кандидата биологических наук, и может быть представлена к защите по специальности 03.03.01 — физиология.

Заведующий лабораторией регуляции функций  
нейронов мозга, заместитель директора по  
научной работе Федерального Государственного  
Бюджетного Учреждения Науки  
Института физиологии им. И.П. Павлова РАН  
доктор биологических наук



Рыбникова Елена Александровна

Почтовый адрес:  
Россия, 199034, Санкт-Петербург,  
наб. Макарова, д.6  
ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Телефон: 8(812) 328-07-01  
Адрес электронной почты: Pavlov.institute@infran.ru

21.01.2021