

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова» Ворониной Татьяны Александровны на диссертационную работу Фрейман Софьи Владимировны «Нарушения 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

Тревожно-депрессивные состояния являются наиболее распространенными психическими расстройствами, а в современном мире с его травмирующими ситуациями число пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами неуклонно растет. Для лечения депрессии и тревоги в настоящее время применяется достаточно много препаратов с антидепрессивным и анксиолитическим эффектами и с различными механизмами действия, связанными в основном с влиянием на нейромедиаторные системы (серотониновую, норадреналиновую, ГАМК, глутаматную и другие). Однако, имеющиеся препараты часто оказываются неэффективными и имеют много побочных эффектов. В связи с этим, возникает необходимость разработки новых подходов к исследованию патогенеза тревожно-депрессивных состояний и создание на этой основе трансляционных моделей, необходимых для поиска препаратов нового поколения для лечения тревоги и депрессии.

Расстройства тревожно-депрессивного спектра - неоднородная группа заболеваний, тем не менее, накопленные данные, позволяют сделать вывод о том, что одна из ключевых ролей в развитии этих заболеваний принадлежит стрессу. Функциональное состояние стресс-реализующих систем, а также особенности физиологической реакции на стресс, могут быть маркерами тревожно-депрессивных расстройств, а также позволят выявить механизмы, лежащие в основе влияния стресса на формирование данной патологии. В стрессорную реакцию организма вовлекаются многие системы, в том числе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС), провоспалительные факторы и нейротрофины и они могут служить биохимическими маркерами для диагностики депрессивных нарушений и мониторинга течения заболевания и эффективности его лечения.

В связи с вышеизложенным, трансляционное исследование, выполненное Софьей Владимировной Фрейман, посвященное изучению функционального статуса стресс-реализующих систем при тревожном и депрессивноподобном поведении, с анализом различных показателей у экспериментальных животных и пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой является актуальной, своевременной работой, выполненной в русле одного из перспективных направлений в современной медицине и имеющей высокую значимость для физиологии и медицинской науки.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа С.В. Фрейман построена по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, описание использованных методов, изложение результатов, их обсуждение, заключение и выводы. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 30 рисунков, 3 таблицы и 1 приложение.

В разделе Введение автором обоснована актуальность исследования, постановка цели, задач и методов их решения, также кратко охарактеризована диссертационная работа как исследование с самостоятельной ценностью.

Обзор литературы включает 302 источника и в данном разделе подробно и разносторонне рассмотрены особенности функционирования стресс-реализующих систем организма в норме и при патологии, механизмы стрессорной реакции, современные теории патогенеза депрессии, возможные механизмы участия стресса в этом процессе. Отдельные разделы посвящены методам экспериментального моделирования депрессии у животных, и тестам на выявление депрессивно-подобного поведения у крыс.

В разделе Методы охарактеризованы два блока экспериментов на модельных объектах и блок, посвященный трансляции результатов в клинику. Подробно описаны поведенческие, биохимические и молекулярно-биологические тесты, использованные в работе. Кроме того, перечислены статистические методы, применявшиеся при анализе результатов работы.

Результаты представлены в том же порядке, в каком описаны методологические подходы в предыдущем разделе. Первый блок экспериментов посвящен анализу информативности теста «вынужденное плавание», автор делает вывод о нерелевантности использования этого метода в качестве единственного теста на выявление депрессивно-подобного поведения у крыс. Далее автор дает описание результатов экспериментов по исследованию функционирования стресс-реализующих систем у крыс с депрессивно-подобным поведением, индуцированных неонатальным провоспалительным стрессом. Этот блок экспериментов занимает основную часть данного раздела диссертации. Объем измеренных показателей производит позитивное впечатление. Последний блок экспериментов выполнен с участием людей-добровольцев, в исследовании приняли участие, как здоровые испытуемые, так и пациенты с тревожно-депрессивной симптоматикой. В работе представлены данные в исходном состоянии и после стрессорного воздействия. Стрессорное воздействие подобрано с учетом особенностей пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой. В конце раздела представлена множественная логистическая регрессия, позволившая выявить основные маркеры депрессии среди исследованных показателей.

В разделе Обсуждение автор сопоставляет полученные данные с данными литературы, выделяет впервые полученные в рамках своего исследования данные, рассуждает об их значении в рамках существующих теорий.

В Заключении автор обобщает результаты и вклад своей работы в развитие представлений о патогенезе тревожно-депрессивных нарушений у людей и экспериментальных животных. Диссертация завершается выводами, которые полностью обоснованы полученными данными и соответствуют поставленным задачам.

Диссертационная работа С.В. Фрейман написана хорошим научным языком, освещены все стороны проблемы и тематики исследования, что свидетельствует о глубоком понимании темы, которой посвящена работа, а также об овладении методологией научного исследования и хорошо развитым навыкам анализа и представления научных результатов.

Новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны. Автором подробно охарактеризована модель формирования тревожного и депрессивно-подобного поведения крыс при использовании неонатального провоспалительного стресса. Получены новые данные, касающиеся нарушений функционирования стресс-реализующих и связанных с ними систем (ГГНС, нейротрофинов, провоспалительных цитокинов) в исходном состоянии и при реализации стрессорной реакции по показателям в крови и показателям в структурах мозга (коре больших полушарий, фронтальной коре и гиппокаме) при тревожном и депрессивно-подобном поведении у крыс. В клинической части работы впервые определено стресс-индуцированное изменение значительного числа биохимических показателей сыворотки у пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой. Впервые показана высокая чувствительность к стрессу пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой по уровню глюкозы в сыворотке.

Высокую степень научной новизны работы определяет то, что в ней показано вовлечение системы провоспалительных цитокинов, нейротрофических факторов и ГГНС в формирование тревожно-депрессивной патологии и определена роль этих систем в нарушении стрессорной реакции у экспериментальных животных и людей с психопатологией.

Диссертационная работа С.В. Фрейман является полноценным трансляционным исследованием, где в рамках одной работы проанализированы одни и те же показатели одновременно у животных с экспериментальной депрессией и у людей с диагностированным заболеванием.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Значимость полученных в диссертационной работе результатов, прежде всего, определяется разработкой концепции о механизме патогенеза депрессивно-подобного поведения у взрослых крыс, вызванного неонатальной провоспалительной индукцией. Так как в последние 15-20 лет было показано, что развитие психических расстройств у людей может быть ассоциировано с неонатальной провоспалительной индукцией, данная модель формирования депрессивно-подобного поведения у крыс с помощью неонатального провоспалительного стресса представляет как теоретический, так и практический интерес. Практическую значимость данной работы также представляет разработка стресс-теста с умеренным стрессорным эффектом, не вызывающего излишнюю психическую нагрузку у пациентов с тревожно-депрессивной патологией.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

В настоящей работе проанализировано поведение 113 животных; биохимические показатели определены у 61 животных; а также обследовано 118 испытуемых. Таким образом, обоснованность и достоверность выводов достигнуты автором благодаря корректному планированию и моделированию научного исследования, большому числу экспериментальных животных и обследованных пациентов, использованию современных биохимических и молекулярно-биологических методик, а также релевантных методов статистического анализа.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Результаты диссертации отражены в 7 печатных работах, в том числе в 5 публикациях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для размещения научных публикаций.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации

Автореферат диссертации Фрейман С.В. соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений и выводов. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в рамках данной работы новые знания о нарушении функционирования ГГНС, систем нейротрофинов и провоспалительных цитокинов могут быть использованы

при выполнении работ по экспериментальному изучению патологий, ассоциированных со стрессом. Разработанный в рамках клинической части работы стресс-тест может быть использован при исследовании стрессорной реакции у людей с тревожно-депрессивной симптоматикой или другими состояниями, характеризующимися высоким риском ухудшения состояния.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет. При ознакомлении с диссертацией возникли следующие замечания и вопросы:

1 В разделах, посвященных изучению крыс после НПС, недостаточно подробно изложены методологические различия между группами животных разных возрастов.

2 Почему в группе ювенильных крыс была измерена только часть показателей и как эти показатели были отобраны?

3 В разделах, посвященных клинической части работы, хотелось бы уточнить алгоритм формирования выборки пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой.

4 Анализ содержания исследованных показателей у одних и тех же пациентов в состоянии ремиссии был бы хорошим дополнением к настоящему исследованию. Планируется ли провести такое исследование в дальнейшем?

5 В качестве замечаний к работе можно также отметить некоторые стилистические ошибки, опечатки и нечеткость в изложении некоторых разделов.

Указанные замечания по диссертационной работе не снижают ее ценности и не носят принципиального характера. Заданные вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности диссертации.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным


Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Фрейман Софьи Владимировны «Нарушение функционирования стресс-реализующих систем, ассоциированные с тревожно-депрессивным поведением: трансляционное исследование», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной экспериментальной и клинической науки.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа 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.

Заведующая лабораторией психофармакологии
Федерального Государственного
Бюджетного Учреждения Науки
«Научно-исследовательский институт им. В.В. Закусова»
доктор медицинских наук, профессор

« 21 » января 2021 г.  Воронина Татьяна Александровна

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Т.А. Верониной «ЗАВЕРЯЮ»
ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
кандидат биологических наук

 Крайнева Валентина Александровна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д.8
Телефон: +7 (499) 151 18 81; e-mail: zakusovpharm@mail.ru