

УТВЕРЖДАЮ

Проректор – начальник

Управления научной политики

МГУ имени М.В.Ломоносова

А.А.Федянин

2021 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных о научно-практической значимости диссертации Фрейман Софьи Владимировны на тему «Нарушение функционирования стресс-реализующих систем, ассоциированные с тревожно-депрессивным поведением: трансляционное исследование», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблема депрессивных расстройств является актуальной на протяжении длительного времени, но особое значение она стала приобретать в последние десятилетия. Это связано, прежде всего, с ростом числа больных с данной патологией, снижением возраста проявления этого заболевания и увеличением его влияния на жизнь общества в целом. В настоящее время депрессивные расстройства являются одной из основных причин нетрудоспособности. Эпидемиологические исследования показывают, что депрессивные состояния разной степени выраженности встречаются более чем у 10% населения, что определяет их высокую социальную значимость. Однако, несмотря на многочисленные исследования, механизмы депрессивных расстройств окончательно не выяснены, не существует достаточно эффективных и безопасных средств лечения депрессий. В связи с этим, представляется крайне важным выяснение точных механизмов депрессивных нарушений для разработки более эффективных методов лечения и поиска новых фармакологических мишеней лечения. Поэтому актуальность диссертационного

исследования С. В. Фрейман, целью которого является изучение функционально состояния стресс-реализующих систем при тревожном и депрессивно-подобном поведении в экспериментах на животных и у пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой, не вызывает сомнений.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация С.В. Фрейман построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов работы и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитированной литературы. Работа изложена на 120 страницах, содержит 30 рисунков и 3 таблицы. Список литературы включает 302 источника.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы и выбор цели и объектов исследования. В Обзоре литературы представлены современные данные по теме исследования. Автор характеризует физиолого-биохимические пути реализации стрессорного ответа организма, включая роль симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, а также систем цитокинов и нейротрофических факторов. Далее в Обзоре представлена характеристика расстройств депрессивного спектра и теория патогенеза этого заболевания. В отдельных разделах дано описание методов исследования депрессии и моделей для выявления депрессивно-подобного поведения у грызунов. Обзор литературы написан хорошим языком и включает в себя современные данные по изучаемой проблеме. Анализ современной литературы позволяет автору обосновать цели и задачи собственного диссертационного исследования.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит общую схему экспериментов, характеристику использованных животных и экспериментальных моделей. Также представлена схема клинических исследований и критерии отбора испытуемых. В разделе дано подробное описание широкого спектра использованных автором поведенческих, биохимических и молекулярно-биологических методов. В конце раздела охарактеризованы методы статистической обработки результатов. Материал и методы исследования описаны достаточно подробно и дают полное представление об экспериментальных подходах автора и адекватности использованных методик.

В главе «Результаты исследования» представлены итоги собственных экспериментов С.В. Фрейман. Описание результатов подразделяется в диссертации

на четыре раздела. Первый раздел работы посвящен сравнению валидности тестов «вынужденное плавание» и «предпочтение раствора сахарозы» при выявлении депрессивно-подобного поведения в модели хронического непредсказуемого стресса. Проведенные эксперименты доказали более высокую чувствительность теста на предпочтение раствора сахарозы и его валидность для подтверждения формирования депрессивно-подобного поведения у грызунов. Во втором разделе представлены результаты, полученные с использованием модели неонатального провоспалительного стресса (НПС). Показано, что НПС приводит к усилению тревожности и депрессивно-подобного поведения у крыс в возрасте 1 и 3 месяца. Третий раздел включает в себя результаты изучения состояния ГГПС, а также систем провоспалительных цитокинов и нейротрофинов у животных, перенесших НПС. В последнем разделе представлены результаты клинических исследований, проведенных автором, дана оценка функционально-биохимическим нарушениям у пациентов с ТДС в исходном состоянии и после стресса. Проведенные исследования позволили автору выделить показатели, обладающие наибольшей предиктивной способностью в качестве маркеров тревожно-депрессивной симптоматики.

В ходе диссертационного исследования автором выполнен очень большой объем экспериментов, получены очень интересные данные. В разделе Обсуждение автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с данными литературы. Текст диссертационной работы С.В. Фрейман завершается разделом «Заключение», в котором автор обобщает полученные результаты. На основании проведенной работы автором сделаны обоснованные выводы, соответствующие поставленным задачам.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна результатов, представленных в диссертации С.В. Фрейман, не вызывает сомнений. В ходе выполнения диссертационного исследования автором охарактеризована модель депрессивных нарушений у крыс, вызванных неонатальным провоспалительным стрессом, индуцированным инъекциями бактериального липополисахарида. С использованием этой модели автор впервые выявила долговременные нарушения работы ГГНС, системы нейротрофических факторов и провоспалительных цитокинов у животных с депрессивно-подобным поведением. Кроме того, в модели НПС были показаны изменения, наблюдающиеся в ответ на дополнительный стресс, вызванный поведенческими тестами. В ходе

клинического исследования С.В. Фрейман был предложен стресс-тест для обследования пациентов с клинической депрессией, с помощью которого были изучены показатели стресс-реализующих систем у пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой. Разработанный автором тест позволил выявить увеличение уровня ИЛ-6 в крови пациентов с ТДС и здоровых испытуемых после умеренного психо-эмоционального стресса. Кроме того, в работе впервые продемонстрирована высокая чувствительность к психо-эмоциональному стрессу у пациентов с ТДС по уровню глюкозы в крови по сравнению со здоровыми испытуемыми, что свидетельствует о возможности использования этого показателя в качестве маркера чувствительности к стрессогенным воздействиям. Все это указывает на новизну полученных С.В. Фрейман результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, полученные С.В. Фрейман при выполнении диссертационной работы, расширяют современные представления об отдаленных последствиях провоспалительного стресса в раннем постнатальном периоде, формировании тревожного и депрессивно-подобного поведения у животных, перенесших такое воздействие, нейрохимических механизмах, лежащих в основе последствий НПС. Это определяет теоретическую значимость представленного диссертационного исследования. Практическая значимость работы заключается в разработке нового стресс-теста для пациентов с ТДС. Кроме того, автором предложен простой и доступный маркер чувствительности к стрессу у пациентов с ТДС на основе изменения содержания глюкозы в крови.

Обоснованность и достоверность полученных результатов.

Достоверность результатов диссертационного исследования С.В. Фрейман определяется применением современных и адекватных поведенческих и молекулярно-биохимических методов исследования, значительной и достаточной для анализа величиной выборки, использованием адекватных методов статистического анализа. Полученные автором результаты позволили автору сделать обоснованные выводы, которые полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Результаты диссертационной работы С.В. Фрейман отражены в 5 статьях в рецензируемых научных журналах, а также представлены на научных Школах-конференциях.

Содержание диссертации соответствует специальности 03.03.01 – физиология. Автореферат полностью отражает содержание представленной диссертации.

Личный вклад автора

С.В. Фрейман принимала участие в разработке дизайна и протоколов исследования, проведении тестирования поведения и биохимического и иммунохимического анализа. Автором самостоятельно проведены обработка и статистический анализ полученных данных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, изложенные в диссертационной работе С.В. Фрейман, могут быть использованы в исследованиях, проводимых на биологическом факультете, а также факультете фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Кроме того, эти результаты могут быть использованы при чтении курса лекций по физиологии человека и животных и лекций по патофизиологии на биологическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова.

Общие вопросы и замечания

Существенных замечаний по содержанию диссертационной работы нет. В качестве недостатка работы можно отметить не очень удачное форматирование текста и допущенные опечатки.

При чтении работы возникли следующие вопросы:

В клинических исследованиях принимали участие испытуемые обоего пола. При анализе исходных характеристик выборки и полученных результатов учитывали пол испытуемых? Отмечались ли гендерные различия по регистрируемым показателям у пациентов с ТДС и здоровых испытуемых?

В порядке обсуждения хотелось бы получить ответы на эти вопросы. Указанные замечания относятся к оформлению работы и не умаляют значимости диссертационного исследования.

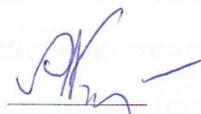
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Фрейман Софьи Владимировны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации Фрейман Софья Владимировна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности физиология, 03.03.01.

Отзыв обсужден на заседании кафедры физиологии человека и животных 11 января 2021 г. в дистанционном режиме.

Заведующий кафедрой физиологии человека и животных
Биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова
доктор биологических наук,
заслуженный профессор МГУ



/А.А. Каменский /

Подпись доктора биологических наук, заслуженного профессора МГУ
Каменского Андрея Александровича заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных.

119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 12,
биологический факультет

Тел.: +7 (495) 939-33-55, info@mail.bio.msu.ru

