

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертационную работу Галяминой Анны Георгиевны на тему «Исследование взаимосвязи тревожности и депрессии в развитии смешанного тревожно-депрессивного расстройства: фармакологический подход», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология**

Диссертационная работа Галяминой А.Г. посвящена злободневной для современной неврологии проблеме – исследованию тревожно-депрессивного расстройства. Это состояние все чаще диагностируют, однако, терапия тревожно-депрессивного расстройства представляет собой определенную трудность. Лечение отдельно тревожности или отдельно депрессии уже само по себе требует тщательного подбора препаратов, а в случае сочетанного тревожно-депрессивного расстройства зачастую классические анксиолитические или классические тимоаналептические препараты оказываются малоэффективны, и, более того, могут ухудшать состояние пациента. Дело в том, что взаимосвязь между тревожностью и депрессией до настоящего времени не выяснена, хотя имеется большое количество как экспериментальных, так и клинических работ, направленных на независимое купирование симптомов тревожности и депрессии. Существует несколько точек зрения на сочетание тревожности с депрессией: ряд авторов полагает эти состояния независимыми друг от друга, тогда как другие авторы считают тревожность одним из симптомов депрессии. В итоге единообразного подхода к диагностике и лечению смешанного тревожно-депрессивного в настоящее время не существует. Исследование Анны Георгиевны нацелено на анализ

взаимосвязи тревожности и депрессии в рамках смешанного тревожно-депрессивного расстройства, что делает эту работу весьма актуальной.

Научная новизна представленной работы не вызывает сомнений, поскольку Анна Георгиевна впервые применила оригинальный фармакологический подход в качестве экспериментального способа исследования механизмов взаимосвязи тревожности и депрессии при смешанном тревожно-депрессивном расстройстве. Также впервые показано, что тревожность и депрессия при сочетанном тревожно-депрессивном расстройстве являются независимыми заболеваниями.

Представленная А.Г.Галяминой работа подводит фундамент для понимания характера взаимосвязи тревожности и депрессии, что немаловажно для подбора терапии тревожно-депрессивного расстройства, и, таким образом, работа имеет не только теоретическую, но и практическую ценность.

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов экспериментов и их обсуждения, выводов и списка цитируемой литературы, содержащего 339 источников. Текст сопровождается 10 рисунками и 7 таблицами. Автореферат, изложенный на 18 страницах машинописного текста отражает содержание диссертации. Материал, содержащийся в диссертации, представлен в 11 работах, в том числе есть 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

В обзоре литературы автор рассматривает современные подходы к изучению тревожности и депрессии, а также используемые в настоящее время методы медикаментозной коррекции тревожности, депрессии и тревожно-депрессивного расстройства. Автор последовательно анализирует имеющиеся в литературе данные о тревожности, депрессии и смешанном тревожно-депрессивном расстройстве, и приходит к логичному выводу о том, что однозначного вывода о зависимости или независимости депрессивноподобного

и тревожного поведения на основании данных литературы сделать нельзя, и необходимо проведение целенаправленного исследования, которое сможет пролить свет на характер взаимоотношений между тревожностью и депрессией.

Материалы и методы детально описывают использованные оригинальные модели, поведенческие тесты, фармакологические препараты и методы статистической обработки, применявшиеся в работе.

Результаты исследования разделены на четыре подраздела, каждый из которых посвящен соответствующей группе опытов: (1) введение взрослым самцам мышей диазепама, (2) введение взрослым самцам мышей кломипрамина, (3) введение взрослым самцам мышей ронколейкина и (4) влияние социального стресса в подростковом периоде, именуемом автором подростковым, на развитие тревожности и депрессии. Результаты полностью и понятно описаны, хотя описание результатов вызывает замечания, приведенные ниже.

К сожалению, в диссертацию не вошли данные по различию реакции на знакомого и незнакомого партнера при введении диазепама и ронколейкина. Также в тексте диссертации не указано, что в экспериментах с диазепамом, кломипрамином в дозе 20 мг/кг и ронколейкином описана реакция на незнакомого партнера (это указано только в автореферате). Отсутствие унифицированности в представлении иллюстративного материала несколько усложняет восприятие результатов работы.

Описание результатов экспериментов вызвало следующие вопросы:

- Почему автор не использует для обработки данных тестов «перегородка» и Порсолта (эксперимент с введением диазепама) двухфакторный анализ (факторы: группа (контроль, физ.р-р и диазепам) и способ введения (контроль, превентивное, лечебное), что было бы математически адекватнее двух однофакторных анализов?
- Что послужило повторными измерениями в тесте «перегородка» при введении кломипрамина в дозе 40 мг/кг?

- Чем обусловлено использование для попарного сравнения теста наименее значимых различий Фишера (Fisher LSD) при анализе данных, полученных при введении животным кломипрамина и в эксперименте с подростковыми мышами, тогда как при анализе данных, полученных при введении диазепама, применяли поправку Бонферрони?

- Какой метод попарных сравнений применяли для анализа результатов теста «перегородка» при введении ронколейкина?

Обсуждение полученных результатов начинается с таблицы, суммирующей эффекты использованных в работе воздействий на проявления тревожно-депрессивного расстройства.

Эта таблица вызывает целый ряд вопросов:

- Непонятно, на каком основании при отсутствии различий в поведении мышей, получавших диазепам, от поведения мышей, получавших физиологический раствор сделан вывод о слабом анксиолитическом и продепрессивном эффектах диазепама при превентивном введении?

- Также не подтвержден экспериментальными данными автора антидепрессивный эффект ронколейкина в тесте Порсолта и его анксиогенный эффект в ПКЛ.

- Наконец, в работе нет доказательств продепрессивного влияния стресса, испытанного в подростковом периоде.

Если речь идет о сопоставлении собственных данных с данными литературы, то корректней было бы привести ссылки на соответствующие работы.

Поскольку бензодиазепиновый анксиолитик диазепам не повлиял на поведение мышей в используемой модели тревожно-депрессивного расстройства (его влияние не отличалось от влияния физиологического раствора), то часть обсуждения, посвященная выявленным анксиолитическим свойствам диазепама малоинформативна. При этом трициклический антидепрессант кломипрамин в высокой дозе 40 мг/кг, приводившей к

серьезным побочным эффектом (в т.ч. моторным нарушениям), проявлял анксиогенный эффект (если, конечно, эти показатели не менялись за счет нарушения моторики), превышающий анксиогенный эффект, вызванный введением физиологического раствора. Тест ПКЛ подтверждает анксиогенный эффект высокой дозы кломипрамина, а тест Порсолта – его антидепрессивное действие. Менее выраженное действие меньшей дозы кломипрамина позволило автору строить предположения о роли активации серотонергической системы путем ингибирования обратного захвата серотонина из синаптической щели в развитии тревожного состояния и купировании депрессии, что согласуется с данными литературы и указывает на разнонаправленность серотонергической регуляции тревожности и депрессии. Иммуностимулятор ронколейкин не оказал существенного влияния ни на тревожность, ни на депрессию у мышей в исследованной модели, и, сопоставив этот факт с выраженным влиянием диазепама и менее выраженным – кломипрамина на показатели иммунной функции (иммунологические данные не вошли в диссертацию, автор цитирует собственную публикацию), Анна Георгиевна пришла к косвенному выводу о независимости тревожности и депрессии. Наконец, формирование тревожно-депрессивного состояния у adolescentных мышей, подвергшихся социальному стрессу, - прекрасная модель для исследования последствий социального стресса, испытанного в подростковом периоде, описанная Сектором нейрогеномики поведения в 2014 году. В своей диссертационной работе Анна Георгиевна не выявила выраженного продепрессивного влияния социального стресса, испытанного adolescentными мышами, хотя во введении упоминает об «исчезновении депрессивных симптомов» после периода содержания в комфортных условиях. В то же время тревожность в тесте «перегородка» и в ПКЛ у adolescentных мышей, подвергшихся социальному стрессу, повышена и сохраняется даже после периода отдыха. На основании этих данных автор заключает, что в данной модели тревожность и депрессия формируются независимо. В завершении обсуждения автор сопоставляет все полученные

собственные данные с данными литературы и приходит к заключению о независимости тревожности и депрессии в рамках смешанного тревожно-депрессивного расстройства, не исключая при этом возможности того, что исследованная модель не является всеобъемлющей и характер взаимосвязи патологий у человека может отличаться от исследованного.

Вопрос, возникший при знакомстве с обсуждением:

- Анна Георгиевна, к сожалению, не прокомментировала того интересного факта, что у мышей, не подвергшихся стрессу в подростковом периоде, снижено число подходов к перегородке по сравнению со взрослыми животными-жертвами ( $\approx 10$  и  $\approx 20$  подходов, соответственно), хотя ожидаемо было бы обратное. Хотелось бы услышать объяснение.

Есть также замечания в отношении формулировки выводов. Например, в выводе №1 говорится о влиянии превентивного введения диазепама на тревожность и депрессию. Полученные автором данные не противоречат этому выводу, но и не подтверждают его в полной мере. Вывод №3 содержит утверждение об антидепрессивном действии ронколейкина, которое слабо подтверждено статистическим анализом. В выводе №4 фигурирует нормализация депрессивного состояния, наличие которого не подтверждено данными автора.

В целом, к тексту диссертации есть несколько замечаний. Они связаны с некоторой небрежностью в оформлении работы. Встречаются жаргонные выражения, имеются опечатки, отсутствует постоянство в использовании терминологии.

Отдельно стоит упомянуть употребление в тексте диссертации выражений «в подростковом возрасте», «у подростков», «у самцов-подростков» и т.п. Термин «подросток» применяется для описания возраста, переходного от детства к юности у людей, тогда как у животных возрастная периодизация описывается в иных терминах. Возраст, переходный от подсосного (sucking) к репродуктивному (mature adult), как правило, называют подростковым

(adolescent) или ювенильным (juvenile). Согласно отечественной терминологии лабораторных мышей в возрасте 1 месяца называют инфантильными (infantile). Также имеет право на существование термин «мышь в период полового созревания», но ужь никак не «подростки».

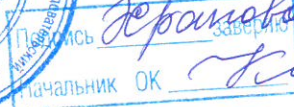
Несмотря на возникшие вопросы и замечания, представленная работа соответствует критериям, которым должна отвечать диссертация на соискание ученой степени кандидата наук, согласно Положению о присуждении ученых степеней. Диссертация основана на большом количестве материала, автор демонстрирует хорошее владение литературой и понимание сути решаемой задачи.

Таким образом, диссертационная работа Анны Георгиевны Галяминой «Исследование взаимосвязи тревожности и депрессии в развитии смешанного тревожно-депрессивного расстройства: фармакологический подход» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук, профессора Н.Н.Кудрявцевой, содержащей принципиально новое решение актуальной задачи – разработке новых подходов к фармакологической коррекции смешанного тревожно-депрессивного расстройства, которая имеет существенное значение для физиологии, и Анна Георгиевна Галямина заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент,  
старший научный сотрудник  
Лаборатории хронофизиологии НИИФФМ,  
к.б.н.



Храпова М.В.



*М.В. Храпова*  
Храпова М.В.  
начальник ОК