

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора психологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории клинической генетики ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии медицинских наук - Алфимовой Маргариты Валентиновны – о диссертации Чистяковой Натальи Викторовны «Молекулярно-генетические предпосылки контроля поведения как фактора психологической готовности к родам», представленной на соискание ученой степени кандидата психологических наук по специальности 19.00.13 – психология развития, акмеология (психологические науки)

Диссертация Н. В. Чистяковой посвящена проблеме индивидуальных различий в психологической адаптации беременных женщин. В основе исследования лежит идея о том, что вариативность психологической готовности к родам отчасти обусловлена генетическим полиморфизмом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), реализующей стрессовую реакцию организма; причем связь между генетическим полиморфизмом и психологической адаптацией опосредована механизмами психологической саморегуляции беременной женщины. В качестве такого механизма рассматривается интегральная регуляторная функция «контроль поведения» (Сергиенко Е.А.).

*Актуальность* выбранной темы определяется, в первую очередь, тем, что беременность представляет собой важнейший период онтогенеза женщины, имеющий далеко идущие последствия как для психического здоровья и самореализации будущей матери, так и для психического и физического благополучия ее потомства, что показано в многочисленных исследованиях. Этот период радикальной психологической и физиологической перестройки женщины требует напряжения всех имеющихся у нее ресурсов. Не случайно он характеризуется высокой частотой дезадаптации, включая клинический уровень нарушений - согласно существующим данным, 10-20% беременных женщин переживает

депрессивный эпизод (Gaynes et al. 2005). В связи с этим не ослабевает внимание исследователей к медико-биологическим, социальным и собственно психологическим факторам, которые могут вносить вклад в психологически успешное протекание беременности и родов. В работе Н. В. Чистяковой рассматриваются закономерности функционирования одного из таких факторов – саморегуляции – в зависимости от соматического и психологического характера протекания беременности и генетических особенностей женщины. С научной точки зрения тема диссертации представляется значимой как для создания полной картины формирования готовности к родам, включающей разные уровни жизнедеятельности организма, так и в более общем плане. Как справедливо отмечает соискатель, период беременности можно рассматривать в качестве естественной модели трудной жизненной ситуации. Изучение причин индивидуальной вариативности в контроле поведения во время беременности может пролить свет на общие механизмы психологической устойчивости и психологической адаптации зрелой личности к широкому спектру вызовов, сопровождающих жизнь современного взрослого человека. Важно отметить, что тема и результаты исследования Н. В. Чистяковой релевантны весьма актуальной практической задаче индивидуализации прогноза и профилактики психологической дезадаптации женщины в период беременности.

**Обоснованность положений и выводов.** Работа имеет традиционную структуру и включает в себя как теоретико-аналитическую часть, призванную обосновать гипотезу, задачи и методологию эмпирической части, так и собственно эмпирическое исследование. Результаты статистического анализа собранных автором данных подтверждают предположение автора, что психологическая готовность к родам отчасти зависит от соматических аспектов протекания беременности и тесно связана с функционированием регуляторных механизмов, объединяемых понятием «контроль поведения». В группе риска (т.е. в группе с деструктивными типами психологического компонента готовности к родам) наблюдается как

снижение отдельных показателей контроля поведения, так и снижение числа корреляций между ними, т.е. дезинтеграция контроля поведения. При этом в вариативность особенностей контроля поведения в группе риска и в контрольной (у лиц с оптимальным типом психологической готовности к родам) вносит вклад генетический полиморфизм ГГНС, а именно, при повышении количества минорных аллелей в генотипе (по маркерам rs2070951 и rs5522 в гене NR3C2 и маркеру rs6195 в гене NR3C1) наблюдается повышение уровня кортизола и снижение ряда показателей когнитивного (преимущественно программирования и гибкости), волевого и эмоционального компонентов контроля поведения. Наконец, автором показано, что группа риска характеризуется накоплением гомозигот по минорным аллелям изученных генов и повышением частоты встречаемости минорных аллелей. Эти результаты обобщены в пяти положениях и восьми выводах. Соответствие между полученными результатами и выводами/положениями и определяет обоснованность последних.

В основе *достоверности* результатов лежат ясность теоретического подхода, продуманная структура работы, использование валидных и надежных инструментов оценки готовности к родам и компонентов контроля поведения, применение методов статистической обработки данных. Кроме того, в пользу достоверности результатов свидетельствует их согласованность с данными текущих публикаций о вкладе полиморфных локусов rs2070951 и rs5522 NR3C2 и rs6195 NR3C1 в вариативность уровней кортизола и реакции на стресс, а также в развитие перинатальной депрессии (Klock et al. 2011, van Leeuwen et al. 2011, Muhtz et al. 2011, Schneider et al. 2014). Хочется отдельно отметить следующие моменты планирования и реализации работы. Во-первых, как уже упоминалась, автор опирается на концепцию контроля поведения Сергиенко Е.А. Предыдущие эмпирические исследования показали связь этого конструкта как с течением беременности, так и с последующим психическим развитием ребенка (Ковалева 2004). Совокупность теоретических и эмпирически обоснованных положений

концепции контроля поведения образует ту твердую почву, на которой строится настоящая работа. Группы риска и контроля строго подобраны по ряду клинико-демографических характеристик. Стоит отметить адекватность выбора третьего триместра беременности для анализа готовности к родам и роли ГГНС в ней. Здесь уместно упомянуть результаты лонгитюдного исследования беременных женщин, переживших террористическую атаку на башни Всемирного торгового центра в Нью-Йорке, которые указывают на важность этого периода беременности для функций ГГНС у потомства (Yehuda et al. 2005). Стоит отметить выбор полиморфных локусов для анализа. Выбранные маркеры локализованы либо в регуляторной (промоторной) области генов (rs2070951, rs10482605), либо в кодирующей части и представляют собой миссенс-мутации (rs5522, rs6195), что указывает на их значение для функций кодируемых рецепторов.

**Новизна.** Молекулярно-генетическое исследование готовности к родам и контроля проведения у беременных проведено впервые. Поэтому все конкретные результаты, касающиеся молекулярно-генетических коррелят составляющих контроля поведения и психологических особенностей готовности к родам, являются новыми. Обычно в молекулярно-генетических исследованиях рассматривается негативный результат стрессовой ситуации для психического здоровья беременной женщины – как правило, речь идет о послеродовой депрессии. Есть также единичные работы, которые посвящены депрессивным эпизодам, возникающим в период беременности (например, Schneider et al. 2014). Новизна авторского подхода заключается в том, что соискатель рассматривает влияние генетического полиморфизма не на результат, а на психологический механизм адаптации (контроль поведения) в то время, когда этот механизм должен действовать «на полную мощность», обеспечивая психологическую настройку беременной женщины на роды и материнство.

С моей точки зрения работа имеет ряд недостатков.

1. В теоретико-аналитической главе «Проблема изучения индивидуальных различий контроля поведения как основы саморегуляции системы «Мать-Плод»» нарушен баланс между изложением общего теоретического контекста исследования и фактов, непосредственно касающихся изучаемых явлений. Практически первые два параграфа главы посвящены обоснованию идеи о том, что психологические индивидуальные различия обусловлены генотип-средовым взаимодействием. На современном этапе развития науки, когда уже немало известно о том, как именно это взаимодействие может осуществляться на молекулярном уровне, такое обоснование излишне. Кроме того, автор анализирует ряд медицинских и психологических концепций и понятий, которые хотя и имеют отношение к описанию беременности как особого этапа в развитии зрелой личности, в дальнейшей работе соискателем не используются (например, «онтогенетическая ниша»). Работа бы выиграла, если бы автор вместо этого уделил внимание тем явлениям, которые сам и определяет в качестве объектов исследования – механизмам «регуляции функциональной системы «Мать-Плод»», действующим «на молекулярно-генетическом, нейроэндокринном и психическом уровнях» (с. 8). Из этих трех объектов автором подробно и последовательно описан только нейроэндокринный механизм (ГГНС). В таком же описании нуждаются представления и имеющиеся в литературе данные о психологическом (контроль поведения) и генетическом (полиморфизм генов ГГНС) механизмах.

2. Автору не удалось избежать неудачных формулировок и обозначений. Так, автор классифицирует мажорные и минорные аллели как доминантные и рецессивные, хотя ссылки на данные о характере взаимодействия генетических вариантов для каждого из полиморфизмов не приводятся.

3. При изложении методов или результатов работы, учитывая несоответствие распределения генотипов по двум маркерам равновесию Харди-Вайнберга, было бы полезно более подробно остановиться на

процессе генотипирования, в частности на том, как осуществлялась проверка надежности определения генотипов. Также для генетического исследования важно указать этническую принадлежность испытуемых.

4. В целом автор использовал адекватные задачам и характеру анализируемого материала статистические методы, однако, представляется, что работа выглядела бы более стройной, если бы для выявления связи между генотипами и психологическими переменными вместо (или вместе) корреляционного использовался также и дисперсионный анализ (как это сделано автором при определении ассоциации генотипов с уровнем кортизола).

5. Собранные эмпирические данные и результаты статистического анализа представлены автором в полном объеме, однако при этом в основном тексте диссертации они даны в виде рисунков, а все таблицы вынесены в Приложения. Часть таблиц заслуживают того, чтобы их разместили в основном тексте, поскольку представляют главный результат работы. Это таблицы, касающиеся генетического анализа готовности к родам и компонентов контроля поведения - таблицы 12, 13, 14, 16 и 17.

6. Трудно согласиться с утверждением автора, вынесенным в Заключение, что «полученные результаты свидетельствуют в пользу олиогенной модели контроля поведения субъекта в период беременности, которая предполагает участие нескольких генов, взаимодействующих между собой» (с.145). Контроль поведения – сложная интегральная функция, включающая в себя (по определению) и когнитивную, и волевую, и эмоциональную оси. С точки зрения мозговой локализации она, вследствие этого, должна быть основана на иерархической интеграции широкого спектра мозговых структур. Маловероятно, чтобы она контролировалась небольшим числом генов или генами одной сигнальной системы (в данном случае ГГНС). Только генов, продукты которых влияют на экспрессию генов минералокортикоидного и глюкокортикоидного рецепторов, насчитывают несколько десятков. Для саморегуляции важны и гены других систем,

например дофаминергической, играющей существенную роль в функционировании префронтальной коры при стрессе. Поэтому речь все-таки идет о полигенной обусловленности контроля поведения, несмотря на то, что автором обнаружен заметный (в большинстве случаев около 10% дисперсии) вклад изученных генов в различные составляющие контроля поведения.

#### 7. Имеются нарекания на оформление списка литературы.

В качестве пожелания на будущее хочется обратить внимание на неоднородность изученной группы риска. В нее вошли женщины с разными деструктивными типами психологического компонента готовности к родам, причем преобладал тревожный (29 из 48 человек). Возможно, результаты, касающиеся генетического полиморфизма ГГНС, специфичны именно для этой группы или для ряда групп с дезадаптацией по тревожно-депрессивному типу. Было бы интересно проанализировать в дальнейшем более редкий тип - эйфорический. Представляется, что его генетический и психологический анализ может пролить свет на механизмы, «уравновешивающие» действие стресс-систем организма. Это, в свою очередь, может быть использовано для поиска медикаментозных и психологических путей коррекции деструктивных типов с преобладанием отрицательных эмоций.

Отмеченные недостатки не влияют на достоверность данных и обоснованность выводов. Название диссертации соответствует целям и результатам исследования. Автореферат и публикации автора в полной мере отражают основное содержание диссертации. Из 12 публикаций автора по теме диссертации 5 статей опубликовано в рецензируемых научных журналах из списка ВАК РФ. Тема работы соответствует специальности 19.00.13 – психология развития, акмеология (психологические науки).

Диссертация Н. В. Чистяковой является законченным трудом, выполненном автором на современном научном уровне. Работа вносит вклад в понимание источников индивидуальных различий по формированию психологической готовности к родам и предлагает конкретные молекулярно-

генетические предикторы дезадаптации, которые могут быть использованы для своевременного и индивидуализированного назначения психокоррекционных и психотерапевтических процедур.

Диссертация Чистяковой Натальи Викторовны «Молекулярно-генетические предпосылки контроля поведения как фактора психологической готовности к родам» отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата психологических наук по специальности 19.00.13 – психология развития, акмеология (психологические науки).

**Ведущий научный сотрудник  
лаборатории клинической генетики  
ФГБУ «НЦПЗ» РАМН,  
115522 Москва,  
Каширское шоссе, д. 34,  
доктор психологических наук**

**М.В. Алфимова**

**Подпись М.В. Алфимовой заверяю.**

**Ученый секретарь  
ФГБУ «НЦПЗ» РАМН,  
профессор, доктор медицинских наук**



**Т.П. Ключник**