Министерство здравоохранения
Российской Федерации

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

191015,Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

_____ № _____

На _____ *от* _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке

и инновационной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

_____ А.В.Силин

«____» августа 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Полякова Павла Павловича на тему «Коррекция стресс-индуцированных нарушений активации генов раннего ответа у крыс», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Полякова Павла Павловича на тему «Коррекция стресс-индуцированных нарушений активации генов раннего ответа у крыс» посвящена актуальной проблеме современной медицины – изучению ключевых звеньев стресса и разработке эффективных методов лечения отрицательных последствий дизадаптации.

Постоянно возрастающая нагрузка на психоэмоциональный аппарат современного человека предъявляет чрезвычайные требования к системам адаптации и может приводить к перенапряжению регуляторных механизмов. Стресс и ассоциированные с ним заболевания представляют собой важную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В результате стрессовых ситуаций развивается комплекс соматовегетативных нарушений, возникающих в ответ на действие стрессора, что приводит к развитию различных психосоматических заболеваний. Индивидуальные характеристики функций ЦНС играют решающую роль для прогнозирования последствий стрессорных ситуаций. Несмотря на общность типовых приспособительных реакций к неблагоприятным воздействиям клинико-экспериментальные наблюдения показывают, что существуют группы людей и животных, проявляющие определённую устойчивость к стрессу. Индивидуальность реакций зависит от многих факторов внешней и внутренней среды и в первую очередь от генетически определенных свойств ЦНС, включающихся в начальное звено запуска общего адаптационного синдрома. Разработка лечебных антистрессорных методов и оценка их эффективности является первостепенной задачей современной медицины. Изучение возможностей модуляции транскраниальной электростимуляцией стресс-индуцированных нарушений экспрессии генов раннего ответа у экспериментальных животных разной стрессоустойчивости свидетельствует о высокой актуальности диссертационной работы.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые показан стресс-лимитирующий характер действия транскраниальной электростимуляции, выражающийся в улучшении временных

показателей в модифицированном тесте принудительного плавания у крыс с различной стрессоустойчивостью.

Впервые показана возможность модуляции стресс-индуцированной экспрессии гена *c-fos* в нейронах паравентрикулярного ядра крыс со средней стрессоустойчивостью, за счет антистрессорного гомеостатического характера действия транскраниальной электростимуляции.

Впервые показана модуляция индуцированной комбинированным стрессом экспрессии гена *c-fos* в нейронах медиальной префронтальной коры крыс с различной индивидуальной стрессоустойчивостью, обусловленная стресс-лимитирующим действием транскраниальной электростимуляции.

Впервые показан характер модуляции стресс-индуцированной экспрессии гена *c-fos* в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови крыс с различной индивидуальной стрессоустойчивостью, обусловленный стресс-лимитирующим действием транскраниальной электростимуляции.

Впервые показан стресс-лимитирующий гомеостатический характер действия транскраниальной электростимуляциии, выражающийся в модуляции стресс-индуцированной экспрессии гена *c-fos ex vivo* в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови крыс различной индивидуальной стрессоустойчивости.

Научная и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Полученные данные дополняют представления о системном гомеостатическом характере действия транскраниальной электростимуляции, выражающегося в модуляции стресс-индуцированной экспрессии гена раннего ответа *c-fos* в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса, медиальной префронтальной коры и мононуклеарных лейкоцитах периферической крови крыс с различной стрессоустойчивостью. Эти результаты обосновывают

возможность изучения экспрессии гена *c-fos* с целью оценки стресс-лимитирующего потенциала транскраниальной электростимуляции, а также теоретически обосновывают практику применения данного лечебного метода, простого в выполнении и не требующего больших экономических затрат, в комплексном лечении стресс-ассоциированных расстройств.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется адекватным дизайном работы, необходимой для решения цели и задач, объемом и репрезентативностью выборки обследованных экспериментальных животных (180 крыс - самцов, разделенных на три группы), применением высокоинформативных и современных методов обследования и математической статистики. Способы математической и статистической обработки полученных данных соответствует поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации целиком вытекают из полученных в работе результатов.

Автор проанализировал 268 литературных источников, из них 53 отечественных и 215 иностранных источника, и приложений. Основные положения работы представлялись на достаточном количестве научных собраний достойного отечественного и международного уровней. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 9 в журналах, включенном ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации.

Результаты диссертационной работы рекомендуется использовать в учебной и научно-исследовательской деятельности на кафедрах общей и клинической патологической физиологии медицинских вузов Минздрава России, а также профильных лабораториях фундаментальных исследований в области адаптивной и регенеративной медицины научно – исследовательских институтов.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 161 странице компьютерного текста, который включает 9 таблиц и 41 рисунок. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы

Основные замечания касаются редакционного содержания диссертационной работы. Оформление работы аккуратное, однако, диссертацию трудно читать из-за обилия сокращений. Только расшифровка сокращений занимает 5 страниц диссертации. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки. К недостаткам также следует отнести перегруженность раздела «Обзор литературы». Нет заключения анализа литературы для обоснования цели выполняемой диссертационной работы. Автор предлагает слишком много положений, выдвигаемых на защиту – 6, ровно столько, сколько сделано выводов по конкретным результатам работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Указанные выше недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и не уменьшают научной и практической

значимости проведенного исследования. Работа носит многоплановый характер и содержит обилие фактических данных, которые могут послужить поводом для дискуссии при защите работы и требуют разъяснения. Поэтому в ходе изучения диссертации к автору возникли следующие вопросы:

1. В главе «Материалы и методы» в разделе, касающемся изучения экспрессии гена *c-fos* в мононуклеарных лейкоцитах крови крыс, приведены состав амплификационной смеси и режим амплификации, отличные от рекомендованных производителем использованных реактивов. Автор упоминает о том, что была произведена предварительная оптимизация указанных параметров, однако не приводит детали. Хотя работа не посвящена методологии молекулярно-биологических исследований, автор мог бы дать подробное описание данной оптимизации.

2. В то же время, непонятно какие мононуклеарные лейкоциты подвергались изучению – лимфоциты, моноциты или те и другие мононуклеары крови совместно? В главе «Материалы и методы» вскользь упоминаются лимфоциты, но не сказано как фракция лимфоцитов отделялась от моноцитов крови.

3. Влияние транскраниальной электростимуляции на экспрессию гена *c*-fos в нейронах можно объяснить прямым непосредственным облучением мозга согласно методике транскраниальной электростимуляции, а почему транскраниальной электростимуляция влияет на монононуклеары крови экспериментальных животных?

4. Интересные результаты получены про экспрессию гена *c*-fos в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса крыс среднеустойчивой группы. С нашей точки зрения, это одна из ключевых частей работы, учитывая участие гипоталамуса в реализации стресс – реакции. Однако результатов экспрессии гена *c*-fos в аналогичной области гипоталамуса крыс низко – и высокоустойчивых групп не приводится. Если подобные исследования не

проводились, какие возможные результаты, по Вашему мнению, могли бы быть у животных этих групп?

5. Автор анализирует усредненные результаты динамики времени плавания крыс до утомления, послужившие основанием для дифференцировки экспериментальных животных на три группы по устойчивости. Согласно табл.2 низко- и среднеустойчивые животные обеих групп во время повторного теста незначительно изменили показатели плавания с характерными особенностями экспрессии гена *c*-fos в нейронах и мононуклеарах крови. В группе высокоустойчивых животных произошли парадоксальные изменения. В группе сравнения время 2-го плавания крыс снизилось в 6 раз по сравнению с первым сеансом, а применение транскраниальной электростимуляции в 6 раз увеличило время плавания крыс основной группы. Причем, количество активированных *c*-fos нейронов коры мозга крыс основной группы снижалось. Чем можно объяснить, что 6 - дневный отдых крыс группы сравнения вызвал резкое снижение функциональных возможностей экспериментальных животных, а транскраниальная электростимуляция крыс основной группы резко увеличило потенциальные резервы организма крыс? Каковы патогенетические (группа сравнения) и саногенетические (адаптивные) механизмы обеспечили подобный результат?

Заключение

Диссертационная работа Полякова Павла Павловича «Коррекция стресс-индуцированных нарушений активации генов раннего ответа у крыс» по специальности 14.03.03 - патологическая физиология является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для патофизиологии – определение роли нарушения активации генов C-fos в патогенезе экспериментального стресса и возможности их коррекции транскраниальной электростимуляцией.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений, теоретической и практической значимости диссертационная работа Полякова Павла Павловича соответствует требованиям, изложенным в пункте 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Поляков Павел Павлович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол № 1 от 27 августа 2018 г.

Заведующий кафедрой патологической физиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Николаев Валентин Иванович В. И. Николаев

Подпись В.И. Николаева
Заверяю
«24»

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, 8(812)303-50-01, rectorat@szgmu.ru

Проректор по науке и инновационной деятельности
Силин Алексей Викторович

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе **Полякова Павла Павловича** на тему «Коррекция стресс-индуцированных нарушений активации генов раннего ответа у крыс», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.03- патологическая физиология.

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
Адрес организации	191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
Телефон	8 (812) 303-50-01, 8 (812) 303-50-35
Адрес электронной почты	rectorat@szgmu.ru
Веб-сайт	www.szgmu.ru

Список основных публикаций работников ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1.Мохов, Д.Е. Патогенез локальных соматических дисфункций/ Д.Е.Мохов, Е.С. Трегубова, Ю.П. Потехина// Профилактическая и клиническая медицина.- 2017.- №1.- С. 54 - 60.

2. Особенности психофизиологической адаптации студентов/В.И. Николаев и др.// Профилактическая и клиническая медицина.- 2016.- №4. - С. 18 - 22.

3. Амелина, Л.Ф. Особенности психоэмоционального напряжения родителей детей с аддиктивным поведением / Л.Ф.Амелина, В.И.Николаев, О.С.Булгакова // Вестник психофизиологии. - 2016. - №1. - С. 56-59.

4. Лобзин, С.В. Ассоциация полиморфизма гена АСЕ с формированием патологии сердечно – сосудистой системы в условиях действия психоэмоционального стресса/С.В.Лобзин, И.С.Луцкий, М.С.Кашеня // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2016.- №3. - С.55 – 61

5. Николаев, В.И. Взаимосвязь уровня эмоционального интеллекта и функционального состояния при напряжении / В.И. Николаев, О.С. Булгакова // Вестник психофизиологии.- 2015.- №2. - С. 45

6. Характер гемодинамики и особенности адаптации у людей с разными типами эмоционального баланса / В.И. Николаев и др. // Вестник Северо-

Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2015.- №2 (Т. 7).- С. 91 - 96.

7. Особенности выбора копинг-стратегий у разведенных мужчин и женщин, находящихся в состоянии психоэмоционального стресса/ О.С. Булгакова и др.// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2015. - №2. - С. 97 - 101.

8. Психологический и социальный стрессы и канцерогенез: к постановке проблемы / В.И. Николаев и др. / / Вестник психофизиологии.- 2014.- №4. - С. 82 - 85.

9. Роль психофизиологических характеристик человека в развитии эмоционального стресса / В.И Николаев и др. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2014.- №2 .- С. 43 - 47.

Проректор по науке
и инновационной деятельности
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России А.В. Силин