ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Людмилы Николаевны Роговой на диссертационную работу Павла Павловича Полякова на тему: «Коррекция стресс-индуцированных нарушений активации генов раннего ответа у крыс» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, для защиты в диссертационный совет Д 208.038.02, действующий на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации (3650063, Российская Федерация, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел.: 8(861) 262-73-75; www.ksma.ru)

Актуальность темы исследования

Жизнь в современных условиях сопряжена с все более возрастающим потоком и напряженностью стрессоров, активирующих развитие, как общего адаптационного синдрома, так и дистресс-синдрома. Актуальным остается определение клеточно-молекулярных механизмов стресса и особенно дистресса, приводящего к манифестированию гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульту и инфаркту, метаболическим расстройствам, иммунодефициту, канцерогенезу, заболеваниям, ухудшающим качество и продолжительность жизни. Все названные заболевания занимают ведущие позиции при анализе причин смертности и в этой связи

изучение молекулярно – клеточных и генных механизмов развития стресса, как неспецифического компонента патогенеза является актуальной проблемой.

Актуальность темы исследования не вызывает сомнения, еще и в связи с тем, что стресс и ассоциированные с ним заболевания являются не только значимой медицинской проблемой, но и социально-экономической, требующей разработки профилактических и терапевтических стресс-лимитирующих воздействий на организм. К числу перспективных методов коррекции разнообразных стресс-индуцированных нарушений относятся как инвазивные, так и особенно, неинвазивные методы, в число которых входит транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия), предложенная профессором Лебедевым В.П. с соавторами в 1983 г., ее гомеостатическое влияние на нейроиммуноэндокринную регуляцию, и в этом контексте рассматриваемая работа является актуальной и своевременной.

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

Достоверность результатов проведенного исследования определяется адекватным дизайном рассматриваемой диссертационной работы, позволяющим решить поставленную цель и задачи.

Центральным звеном работы является определение влияния ТЭС-терапии на динамику временных показателей в тесте принудительного плавания и характер экспрессии гена *c-fos* в нейронах стресс-реализующих систем ЦНС и на периферии в тканях, в частности, в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови крыс. Показано влияние ТЭС-терапии на интенсивность экспрессии гена *c-fos* в указанных клетках в нервной ткани, а также в лейкоцитах, что позволяет сделать заключение о системном влиянии ТЭС-терапии на организм.

Работа выполнена на достаточном экспериментальном материале с использованием современных, высокоинформативных методов исследования. Полученный теоретический и экспериментальный материал свидетельствует о высоком научно-методическом уровне работы, убеждает в обоснованности и достоверности научных фактов. Результаты диссертационной работы П.П. Полякова дополняют и углубляют констелляцию экспериментальных и клинических доказательств стресс-лимитирующего потенциала ТЭС-терапии.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в результате проведенного диссертационного исследования достоверны, обоснованы и логически вытекают из полученных экспериментальных данных.

Достоверность и научная новизна исследования

Известно, что промежуточные метаболиты при стрессе и особенно оксидативном стрессе, являются вторичными мессенджерами, инициирующими каскад протективных реакций, синтез трофических факторов. Интра и экстраклеточные стрессоры активируют гены раннего ответа, такие как Fos и Jun, которые играют ключевую роль в регуляции пролиферации, терминальной дифференцировке и апоптозе, важнейших составляющих стресса. В этой связи представляется весьма рациональным для оценки стресслимитирующей системы при применении ТЭС-терапии оценивать экспрессию гена c-fos.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом экспериментального материала и использованием адекватных методов статистической обработки результатов. Выводы настоящего исследования дают ответ на поставленные в диссертации вопросы.

Научная новизна сомнений не вызывает. В границах разной исходной стрессоустойчивости впервые показан антистрессорный гомеостатический характер действия ТЭС-терапии, проявляющийся в

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

Впервые показано системное регулирующее влияние ТЭС-терапии на интенсивность экспрессии гена *c-fos,* проявляющееся как в нейронах стрессреспонсивных зон мозга, так и в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови, у крыс с различной индивидуальной стрессоустойчивостью на фоне «жесткого» комбинированного стресса. Оценена экспрессия изучаемого гена в нейронах стрессреспонсивных структур мозга: в паравентрикулярном ядре, медиальной префронтальной коре.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Результаты диссертационной работы Полякова П.П. углубляют представления о молекулярных аспектах антистрессорного эффекта ТЭС-терапии и влиянии на него индивидуальной стрессоустойчивости. Представленные автором результаты дают основания полагать необходимость дальнейшего экспериментального изучения положительного воздействия ТЭС-терапии на нейроиммуноэндокринную систему, являющуюся составляющей стресс-индуцированной и стресс-лимитирующей системы.

Материалы диссертации могут быть внедрены в учебный и научно-исследовательский процесс медицинских ВУЗов, учреждений постдипломного профессионального образования и научно-исследовательских лабораторий.

Степень завершенности исследования и качество оформления работы

Диссертационная работа Павла Павловича Полякова представляет собой самостоятельное, завершенное научное исследование.

Диссертация изложена на 161 странице компьютерного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложений, содержит 9

таблиц и 41 рисунок. Библиографический указатель насчитывает 268 источников, из которых 53 отечественных и 215 – иностранных.

Во введении автор обосновывает актуальность темы и формулирует цель исследования, заключающаяся в определении возможности коррекции индуцированных комбинированным стрессом нарушений экспрессии гена *c-fos* в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса, медиальной префронтальной коры и мононуклеарных лейкоцитах периферической крови крыс с различной стрессоустойчивостью с помощью ТЭС-терапии. Автор разрабатывает задачи работы, направленные на достижение ее цели, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, характеризует методологию и методы исследования, делает акцент на обосновании степени достоверности результатов, апробации работы, внедрении результатов исследования в практику, публикациях результатов исследования и личном участии автора в получении результатов.

В главе «Обзор литературы» автором подробно описаны базовые механизмы активации генов раннего ответа, возможности определения их стресс-индуцированной экспрессии. Особое внимание уделено методологической значимости оценки индивидуальной стрессоустойчивости лабораторных животных при исследовании стресса. Раздел написан с использованием достаточного числа отечественных и зарубежных литературных источников и служит задаче обоснования актуальности цели и задач исследования.

В главе «Материалы и методы» изложены методологические подходы, описаны объекты исследования (180 белых нелинейных самцов крыс, массой 200-250 г в возрасте 8 недель) и спектр использованных методов, в том числе, довольно подробно описываются иммуногистохимический и молекулярно-биологический. Приводится

методика ранжирования животных по стрессоустойчивости при помощи модифицированного теста принудительного плавания.

В главе «Результаты собственных исследований» автор описывает характер воздействия ТЭС-терапии на динамику временных показателей в тесте вынужденного плавания, экспрессию гена *c-fos* в нейронах паравентрикулярного гипоталамуса, медиальной префронтальной коры и мононуклеарных лейкоцитах у крыс различной стрессоустойчивости.

Излагаемый материал иллюстрируется рисунками и таблицами, что улучшает восприятие полученных результатов.

В главе «Обсуждение результатов» автором анализируются полученные данные, и обосновывается заключение о гомеостатическом эффекте ТЭС-терапии, приводятся рабочие концепции этого эффекта и рассматриваются перспективы дальнейшей исследовательской работы в данном направлении.

В разделе «Заключение» обсуждаются полученные результаты, излагаются основные положения диссертации, на основании которых автор делает выводы и обосновывает практические рекомендации.

Подтверждение публикаций по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работы, из которых 9 в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Материалы исследования докладывались на всероссийских и международных конференциях.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по

восприятию предложения. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не влияют на общую положительную оценку работы и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Почему в главе «Обзор литературы», описывая механизмы активации ранних генов вы, не всегда уточняете, идет ли речь о гене *c-fos* или о других представителях этой группы?

2. Почему из спектра методов, используемых для оценки стрессоустойчивости лабораторных животных, был выбран метод принудительного плавания?

3. В главе «Обсуждение результатов» автор приводит ряд возможных вариантов активации механизмов, приводящих к изменению изучаемых параметров, касающихся воздействия ТЭС-терапии на характер экспрессии гена *c-fos* в нейронах медиальной префронтальной коры. Однако не ясно, какой из этих концепций автор отдает предпочтение и как видит перспективы дальнейшего, более углубленного изучения данного вопроса.

4. Для чего экспрессия гена *c-fos* оценивалась не только в нейронах головного мозга, но и мононуклеарных лейкоцитах?

Заключение

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук П.П. Полякова на тему: «Коррекция стресс-индуцированных нарушений активации генов раннего ответа у крыс» по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология, является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненной на высоком научном и методическом уровне. В работе содержится новое решение актуальной задачи, в частности определены

молекулярные механизмы системного стресс-лимитирующего эффекта после применения ТЭС-терапии.

Диссертация Павла Павловича Полякова 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.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой патофизиологии,
клинической патофизиологии
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор Рогова Людмила Николаевна

400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
8(8442)385005, 8(8442) 38-53-64, e-mail: post@volgmed.ru

12.07.2018

Подпись тов. Роговой Л.Н.
УДОСТОВЕРЯЮ
Начальник управления кадров
Волгоградского государственного
медицинского университета

СВЕДЕНИЯ
об официальном оппоненте профессоре Л.Н. Роговой
по диссертации
Полякова Павла Павловича
на тему : «Коррекция стресс - индуцированных нарушений активации генов раннего ответа у крыс»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Фамилия, имя, отчество	Год рождения	Место основной работы (название организации, должность)	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена докторская диссертация) и ученое звание	Ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации (за последние 5 лет, опубликованные в рецензируемых журналах)
Рогова Людмила Николаевна	1954, гражданка России	Город Волгоград Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой патологической физиологии	Доктор медицинских наук по специальности 14.03.03- патологическая физиология, диплом ДК №010620 От 1 февраля 2002 г. №6g	Профессор на кафедре патологической физиологии, диплом от 4 февраля 2012 г. №28/нк-1 Серия ПР №042403	1.Поветкина В.Н.А., Рогова Л.Н. УДЕЛЬНОЕ ЧИСЛО КЛЕТОК И ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭКСПРЕССИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ НИТРОКСИДСИНТАЗЫ В ТКАНЯХ ЖЕЛУДКА В ЗОНЕ ИЗЪЯЗВЛЕНИЯ И УРОВЕНЬ ВНУТРИЭРИТРОЦИТАРНОГО МАГНИЯУСТРЕССУСТОЙЧИВЫХ И СТРЕССНЕУСТОЙЧИВЫХ КРЫС.// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.- 2013. - № 1 (45). С. 61-64. 2. Рогова Л.Н., Поветкина В.Н., Григорьева Н.В., Ермилов В.В., Шестернина Н.В. ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА

					ФОРМИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЦЕТАТНОЙ ЯЗВЫ У СТРЕССОУСТОЙЧИВЫХ И СТРЕССОНЕУСТОЙЧИВЫХ КРЫС.//Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.- 2014.- № 4 (52).- С. 112-115. 3. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Заболотнева К.О., Старавойтов В.А. АГРЕССИВНЫЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ ТКАНЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ.- Волгоград, 2014.- 136с. 4. Rogova L.N., Shesternina N.V. GELATINASE B AND MAGNESIUM IN THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER.//Медицинский вестник Северного Кавказа.- 2015.- Т. 10.- № 2 (38). С. 170-173. 5. Рогова Л.Н., Тихаева К.Ю., Григорьева Н.В., Ермилов В.В. ВЛИЯНИЕ МАГНИЙСОДЕРЖАЩЕЙ КОМПОЗИЦИИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРОКСИДАЦИИ, МАГНИЕВЫЙ БАЛАНС И ПОКАЗАТЕЛИ

					ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ ЭНДОМЕТРИЯ// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. -2015. -№ 2 (54).- С. 127-130. 6. Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н., Ткаченко Л.В. РОЛЬ ЖЕЛАТИНАЗЫ В КАК ЗВЕНА ПАТОГЕНЕЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.- 2016-. № 1 (57).-С88-90. 7. Демкин С.А., Маланин Д.А., Рогова Л.Н., Снигур Г.Л., Григорьева Н.В. , Байдова К.В. МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 1 и 13 КАК МАРКЕРЫ ДЕСТРУКТИВНО-ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА СУСТАВНОГО ХРЯЩА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОАРТРОЗЕ// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. -2017. -№12 (61).- С. 69-73. 8. Nesterova A.A., Zagrebin V.L., Antoshkin O.N., Dovgalev A.O., Ermilov V.V., Tyurenkov I.N., Smirnov A.V., Grigor'eva N.V., Rogova L.N. CHARACTERISTICS OF THE RETINA IN

					CHRONIC STRESS IN LABORATORY RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS// Neuroscience and Behavioral Physiology. 2017. Т. 47. № 2. С. 127-130. 9. Rogova L.N., Povetkina V.N. INTERRELATION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE ACTIVITY IN TISSUES OF THE STOMACH AND MAGNESIUM BALANCE IN THE PERIOD OF EROSIVE-ULCERATIVE ACID-INDUCED LESION DEVELOPMENT IN RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO STRESS// Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12. № 3. С. 299-303.

Согласна на обработку персональных данных.

Заведующий кафедрой патофизиологии,
клинической патофизиологии
ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор , специальность 14.03.03-патологическая фмзиология
400131, г. Волгоград,
площадь Павших борцов, дом 1.
Тел.: +7 (8442) 38-53-64; www.volgmed.ru
e-mail: rogova.ln@mail.ru

Рогова Людмила Николаевна

Подпись д.м.н., профессора
Л.Н. Роговой
«Заверяю»
Ученый секретарь д.м.н., профессор Александр Александрович Воробьев

Роговой Л.Н.
Подпись тов. Воробьева А.А.
УДОСТОВЕРЯЮ
Начальник управления кадров
Волгоградского государственного
медицинского университета

22.06.2018