ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Бобынцева Игоря Ивановича на диссертационную работу Полякова Павла Павловича 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

Разработка профилактических и лечебных стресс-лимитирующих стратегий, а также оценка их эффективности является важнейшей задачей фундаментальной и клинической медицины. Диссертационная работа П.П. Полякова посвящена изучению молекулярных аспектов гомеостатического системного эффекта транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) – перспективного и широко используемого лечебного метода, предложенного Лебедевым В.П. и др. (1983 г.), для чего используется оценка экспрессии гена раннего ответа *c-fos* в нейронах стресс-респонсивных центров мозга

(функциональное c-Fos-картирование) и в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови крыс. Это позволяет, помимо прочего, изучить системность эффекта ТЭС-терапии и дополнить массив экспериментальных и клинических доказательств выраженного стресс-лимитирующего потенциала данного лечебного метода данными о его влиянии на экспрессию гена *c-fos*, являющуюся связующим патогенетическим звеном нескольких измерений аллостатической нагрузки. Таким образом, разрабатываемые соискателем вопросы являются весьма актуальными.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования в том, что впервые показан стресс-лимитирующий гомеостатический характер действия ТЭС-терапии, 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 с определенной индивидуальной стрессоустойчивостью, за счет антистрессорного гомеостатического характера действия ТЭС-терапии.

Впервые показан характер модуляции стресс-индуцированной экспрессии гена *c-fos* в нейронах медиальной префронтальной коры крыс с различной индивидуальной стрессоустойчивостью, обусловленный стресс-лимитирующим действием ТЭС-терапии.

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

Впервые показан стресс-лимитирующий гомеостатический характер действия ТЭС-терапии, выражающийся в модуляции стресс-индуцированной

экспрессии гена *c-fos ex vivo* в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови крыс различной индивидуальной стрессоустойчивости.

Объем полученных результатов, их новизна, оригинальность и актуальность указывают на то, что диссертационная работа Полякова П.П. содержит более чем достаточно оригинальных данных для представления ее на защиту.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация изложена по традиционной схеме на 161 странице машинописного 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 них 53 отечественных и 215 – иностранных.

Во введении автор раскрывает актуальность темы исследования, логично обосновывает цель исследования, которая заключается в изучении 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. формулирует задачи работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, кратко характеризует методологию и методы исследования, обосновывает степень достоверности результатов, представляет данные об апробации работы, внедрении результатов исследования в практику, публикациях результатов исследования и личном участии автора в получении результатов.

В **главе 1** с использованием значительного количества современных источников систематизировано представлены и проанализированы данные литературы об особенностях активации генов раннего ответа, возможности изучения экспрессии гена c-fos при стрессе и методологическая важность учета

индивидуальной стрессоустойчивости как элемента исследований стресса. Раздел написан с использованием достаточного количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных. По результатам ознакомления с обзором литературы актуальность цели и задач исследования представляются вполне обоснованными.

В **главе 2** представлены материалы и методы исследования, общая организация работы, раскрывающая ее комплексный характер. Для каждого раздела работы представлены методологические подходы, четко определены объекты исследования. Приводится комплекс методов ранжирования животных по стрессоустойчивости и оценки экспрессии гена *c-fos* в нейронах стресс-респонсивных структур и мононуклеарных лейкоцитах крыс. Обращает внимание подробное изложение методов статистической обработки полученных результатов, которые являются современными, информативными и полностью адекватны для анализа полученного экспериментального материала.

В **главе 3** представлены результаты исследования влияния ТЭС-терапии на динамику временных показателей в тесте вынужденного плавания, характер экспрессии гена *c-fos* в нейронах стресс-респонсивных структур и мононуклеарных лейкоцитах крыс. Показано благоприятное гомеостатическое воздействие ТЭС-терапии на активацию гена *c-fos* у животных с различной стрессоустойчивостью. Материал наглядно иллюстрирован информативными рисунками и таблицами, что существенно облегчает восприятие представленных результатов

В **главе 4** приводится анализ полученных данных, свидетельствующих о гомеостатическом эффекте ТЭС-терапии. При этом автором для их объяснения предложен ряд интересных моделей и рассматриваются возможные направления дальнейшей разработки обсуждаемых вопросов.

Раздел **«Заключение»** посвящен обсуждению, анализу и обобщению полученных результатов исследований. В нем с использованием данных

литературы обосновываются основные положения диссертации, на основании которых автор делает аргументированные выводы и обосновывает практические рекомендации.

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

Очевидным достоинством данной диссертационной работы является рациональное сочетание экспериментальных и лабораторных исследований, что позволило автору получить взаимодополняющие результаты и обосновать научные положения. Использованная в работе модель комбинированного стресса адекватна цели и поставленным задачам исследования. Результаты, полученные при изучении экспрессии гена c-fos в условиях стресса и влияния ТЭС-терапии, представляются достаточно перспективными в плане дальнейшего изучения молекулярных аспектов стресс-лимитирующего эффекта данного лечебного метода. Достаточное количество экспериментальных (n=180) случаев, наличие интактной группы и группы сравнения, использование современных лабораторных методов, иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования, а также корректное применение математического аппарата для статистической обработки полученных данных, позволяет считать достоверными и обоснованными полученные диссертантом результаты и сделанные на их основе выводы и практические рекомендации. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности, по которому проводится защита, - 14.03.03. – патологическая физиология.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Значимость для науки и практики результатов исследования, выводов и рекомендаций, сделанных П.П. Поляковым, не вызывают сомнений.

Полученные автором результаты несомненно имеют теоретическую и практическую значимость, расширяют существующие представления о молекулярных механизмах гомеостатического эффекта ТЭС-терапии и

обосновывают перспективы использования оценки экспрессии гена *c-fos* в качестве инструмента изучения стресс-лимитирующего потенциала ТЭС-терапии.

Подтверждение публикаций по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работы, в том числе 9 – в ведущих российских рецензируемых журналах, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Замечания и вопросы

К числу недостатков работы следует отнести ряд стилистических погрешностей. Принципиальных замечаний, способных оказать влияние на общую положительную оценку, в работе не имеется. Однако, в порядке обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему из совокупности стресс-респонсивных и функционально смежных структур мозга для изучения стресс-лимитирующего влияния ТЭС-терапии была выбрана медиальная префронтальная кора?
2. Чем объясняется характер распределения временных показателей в первом тесте вынужденного плавания?

Заключение

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

задачи - выяснение молекулярных аспектов гомеостатического действия ТЭС-терапии.

Диссертация 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.

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор И.И. Бобынцев

г. Курск, 305041, ул. Карла Маркса д.3,
тел. 8(4712)588-148.
E-mail: bobig@mail.ru

Подпись(и) заверяю
Начальник управления персоналом и кадровой работы
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Курский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

16.07.2018

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Полякова Павла Павловича на тему «КОРРЕКЦИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ АКТИВАЦИИ ГЕНОВ РАННЕГО ОТВЕТА У КРЫС» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.03 – патологическая физиология, представленной 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 (350063, г. Краснодар, улица Седина, дом 4, (861) 2627375)

№	**Фамилия Имя Отчество** рецензента	**Год рождения, гражданство**	**Место основной работы** (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	**Ученая степень** (шифр специальности, по которой присуждена ученая степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	**Ученое звание**	**Шифр специальности** (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1.	Бобынцев Игорь Иванович	1964, РФ	Курский государственный медицинский университет; Курск; зав. кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии	Доктор медицинских наук, 03.00.01 – физиология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, ДК № 018967	Профессор	
Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за 5 лет, предшествующих дате подачи ходатайств орга-						

	низации:
А) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, Pub Med, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioONe, Compendex, CiteSeerX.	1. Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Kryukov A.A., Shepeleva O.M., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. INFLUENCE OF ACTG$_{4-7}$-PGP (SEMAX) ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF HEPATOCYTES IN CHRONIC EMOTIONAL AND PAINFUL STRESS / Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. Т. 163. № 1. С. 105-108. **ИФ – 0,456** 2. Fomenko E.V., Bobyntsev I.I., Ivanov A.V., Kryukov A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. EFFECT OF SELANK ON FUNCTIONAL STATE OF RAT HEPATOCYTES UNDER CONDITIONS OF RESTRAINT STRESS / Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. Т. 163. № 4. С. 415-418. **ИФ – 0,456** 3. Иванов А.В., Бобынцев И.И., Шепелева О.М., Крюков А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф.МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ СТРЕССЕ И ИХ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ВВЕДЕНИИ СЕМАКСА / Морфология. 2017. Т. 151. № 1. С. 39-43. **ИФ – 0,738** 4. Bobyntsev I.I., Kryukov A.A., Belykh A.E., Dudka V.T. EFFECT OF DELTA SLEEP-INDUCING PEPTIDE ON FUNCTIONAL STATE OF HEPATOCYTES IN RATS DURING RESTRAINT STRESS / Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016. Т. 160. № 4. С. 421-424. **ИФ – 0,456** 5. Бобынцев И.И., Крюков А.А., Шепелева О.М., Иванов А.В.ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА АКТГ $_{4-7}$-ПГП НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС И АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТОЧНЫХ ТРАНСАМИНАЗ В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА / Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 8. С. 18-21. **ИФ – 0,439** 6. Бобынцев И.И., Шепелева О.М., Крюков А.А., Иванов А.В., Белых А.Е. ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА АКТГ $_{4-7}$-ПГП НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОМ СТРЕССЕ / Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101. № 2. С. 171-179. **ИФ – 0,584** 7. Белых А.Е., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Дудка В.Т. ВЛИЯНИЕ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОМ СТРЕССЕ / Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101. № 6. **ИФ – 0,584**
Б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные	1. Белых А.Е., Бобынцев И.И., Дудка В.Т., Крюков А.А. МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА / Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 49. **ИФ – 0,402** 2. Должиков А.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е., Должикова И.Н. СТРЕСС, КОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГИППОКАМПА И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ / Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. № 2. С. 98-105. **ИФ – 0,440** 3. Шепелева О.М., Иванов А.В., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. ВЛИ-

ультаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, с указанием импакт фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских ученых – Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные).	ЯНИЕ АКТГ4-7-PGP (СЕМАКСА) НА МОРФОЛОГИЮ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОГО СТРЕССА / Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. № 3. С. 81-85. **ИФ – 0,440** 4. Фоменко Е.В., Иванов А.В., Бобынцев И.И., Белых А.Е., Гарбелотто Н.К., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. ВЛИЯНИЕ СЕЛАНКА НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ / Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2017. № 4. С. 108-114. **ИФ – 0,440** 5. Белых А.Е., Дудка В.Т., Бобынцев И.И., Крюков А.А. МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА / Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2016. № 4. С. 59-66. **ИФ – 0,440**
В) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ	Количество статей в РИНЦ -152, число цитирований 558, индекс Хирша -10.
Г) Участие с приглашенными докладами на международных конференциях (Указать тему доклада, а	Объединенный научный форум международная научная конференция по биоорганической химии «XII чтения памяти академика Ю.А. Овчинникова» и VIII Всероссийский симпозиум «белки и пептиды», Москва, ИБХ РАН, 18-22 сентября 2017 г. И.И. Бобынцев, О.И. Сороколетова, А.Е. Белых. Исследование анксиолитических и анальгетических эффектов пептида Gly-His-Lys (GHK) b и его структурных аналогов.
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, ти-	нет

е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов)	нет

Заведующий кафедрой патофизиологии,
директор НИИ общей патологии
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор — Игорь Иванович Бобынцев

Сведения верны:
Проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент — Павел Владимирович Ткаченко

ученый секретарь ученого Совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.б.н., доцент — Ольга Анатольевна Медведева

22.06.18