

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Комельковой Марии Владимировны «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 (14.03.03) – патологическая физиология

Хронический стресс рассматривают, как одно из наиболее важных звеньев патогенеза «болезней цивилизации», таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, аутоиммунные, аллергические, онкологические, а также психические расстройства и ряд других. Развитию продолжительного неконтролируемого хронического стресса (дистресса), как правило, предшествует пережитая психологическая травма или заболевание. Так, примером развития дистресса является посттравматическое стрессовое расстройство, которое развивается в отдаленный период после завершения психотравмирующего события, которое выступает в качестве пускового сигнала. Среди лиц, переживших серьезные стрессы и переживания, симптоматика посттравматического стрессового расстройства по литературным данным может выявляться в более чем 50 % случаев. Однако, следует отметить, что посттравматическое стрессовое расстройство развивается далеко не у всех респондентов. У некоторых может отмечаться наличие отдельных симптомов, а у остальных – полная устойчивость к пережитому стрессу. Именно поэтому при исследовании посттравматического стрессового расстройства целесообразно исследовать механизмы развития чувствительности и устойчивости к перенесённому стрессу. В клинических исследованиях для этой цели используются универсальные подходы на основе специализированных диагностических шкал, тогда как для экспериментальных исследований на лабораторных животных подобных систем не предложено. Поэтому решение данного вопроса в настоящее время является актуальной проблемой современной теоритической и практической медицины.

Цель и задачи настоящей работы сформулированы диссертантом корректно и полностью раскрыты в ходе проведенного исследования. Выводы конкретны и соответствуют поставленным задачам исследования. Автором

проведен достаточный объем лабораторных исследований. Методики, которые применены при выполнении работы, дают полученным результатам надежность и достоверность, обеспечивают научную ценность положений, выводов и рекомендаций.

В результате проведенного исследования на экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс произведено разделение животных по устойчивости к хроническому психотравмирующему воздействию. Впервые на оригинальной экспериментальной модели проанализированы особенности поведенческого, нейроэндокринного и метаболического профилей у чувствительных и резистентных к хроническому психотравмирующему воздействию крыс и установлены механизмы развития гипокортикостероидемии в крови и надпочечниках у чувствительных и резистентных к психотравмирующему воздействию животных. Установлены механизмы развития гипокортикостероидемии в крови и надпочечниках у чувствительных и резистентных к психотравмирующему воздействию животных, а также связь между механизмами развития гипокортикостероидемии и формированием поведенческих и метаболических изменений в отдаленный период после завершения эпизодов хронического психотравмирующего воздействия. Впервые показана эффективность использования гексеналового теста, прижизненно характеризующего интенсивность микросомального окисления печени, и оценки данных наиболее часто используемой копинг-стратегии для прогнозирования развития отсроченных последствий хронического психотравмирующего воздействия.

По теме диссертационной работы опубликовано 26 научных работ общим объемом 9,7 печатных листов, из них 18 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и высокорейтинговых зарубежных журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных WoS и Scopus, получен патент на изобретение, 7 тезисов докладов в сборниках конференций.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Комельковой Марии Владимировны «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому

психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук является самостоятельным трудом, содержит решение научной проблемы, имеющей важное экспериментальное и теоретическое значение для социально-значимых заболеваний, к которым относятся хронический стресс, и отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 1024 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3 (14.03.03) – патологическая физиология.

Проректор по научной деятельности,
заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии
Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского»
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. Вернадского»
доктор медицинских наук, профессор

Кубышкин Анатолий Владимирович

«И» ок 2022 г.

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология
Согласен на сбор, хранение, обработку персональных данных.
Служебный адрес: 295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь,
Бульвар Ленина, 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего
образования «Крымский федеральный университет им. Вернадского».
Сайт: <http://cfuv.ru>.
Тел.: 8 (3652) 554-940, 8 (3652) 554-906. E-mail: Kubyshkin_av@mail.ru.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Комельковой Марии Владимировны на тему: «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 - согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология

Воздействие психологической травмы и последующая реакция на стрессовое событие могут создавать серьезные проблемы психологического и физиологического характера. В то время как подверженность травме в общей популяции высока (около 90%), распространенность отсроченных дистрессорных состояний, например, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) составляет приблизительно 7-8%. Вариабельность развития ПТСР обусловлена множеством факторов, включая пол, возраст, тип и уровень воздействия травмы. Несмотря на то, что существуют многочисленные данные о маркерах ПТСР, отсутствие полного понимания патогенетических основ нарушения адаптации у чувствительных к травме индивидуумов является на сегодняшний день клинически значимой проблемой. В связи с этим, актуальность темы диссертационного исследования Комельковой Марии Владимировны не вызывает сомнений.

В диссертационной работе Комельковой М.В. получены новые знания о взаимосвязи нейроэндокринного статуса животных, скорости микросомального окисления ферментов печени, используемого копинг-стиля в момент предъявления стимула и устойчивостью к действию хронического психотравмирующего события. Автором представлена бихевиористическая и лабораторная характеристика резистентного и чувствительного к хроническому психотравмирующему воздействию фенотипов животных.

Объем диссертационной работы по спектру изученных параметров, количеству исследованных животных, набору статистических методов позволили решить все поставленные задачи в контексте основной цели. А сформулированные цель, задачи, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации обоснованы и логичны.

Результаты, представленные в диссертационном исследовании Комельковой М.В., отражены в 26 печатных работах. 18 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК, или индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus; 7 работ являются тезисами докладов, представленных на российских и международных конференциях; получен патент на экспериментальную модель. Высокая публикационная активность демонстрирует хорошую аналитическую работу диссертанта.

Автореферат построен по классической схеме, отражает основные разделы диссертации и не имеет принципиальных замечаний к оформлению.

В целом, на основании автореферата можно сделать заключение о том, что диссертационная работа Комельковой Марии Владимировны «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)» является оригинальным научным исследованием. Результаты работы дают теоретико-экспериментальное обоснование механизмов развития отсроченных дистрессорных состояний у животных с различной устойчивостью к хроническому психотравмирующему воздействию.

Докторская диссертация соответствует паспорту специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология (п.6), соответствует требованиям, указанным в разделе II Положения о порядке присуждении ученых степеней от 24.09.2013 №842 (с послед. изм. и ред.), и может быть представлена к защите в диссертационном совете, а ее автор Комелькова

М.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патофизиологии и
клинической патофизиологии ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, д.м.н., профессор



Ж.М.Салмаси

Подпись д.м.н., профессора Салмаси Ж.М.
ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент



О. М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации – 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
телефон: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-61-29; E-mail: rsmu@rsmu.ru

05.03.2022

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Комельковой Марии Владимировны на тему: «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 - согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология

Актуальность. Во всем мире около 84% населения за жизнь испытывают как минимум одно психотравмирующее событие. В некоторых случаях острые / хронические стрессоры приводят к развитию отсроченных дистрессорных состояний, отягощенных нарушением поведения (например, ПТСР). Однако большинство людей устойчивы к таким воздействиям. В настоящее время механизмы устойчивости и восприимчивости к психотравматическому стрессу малоизучены. В связи с этим актуальность темы диссертационной работы Комельковой М.В. не вызывает сомнений.

Целью представленной работы являлось изучение патогенетических особенностей отсроченных дистрессорных состояний чувствительного и резистентного фенотипов крыс, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию. В своей работе автор впервые показал связь между чувствительностью к хроническому психотравматическому воздействию, активностью микросомальных ферментов печени и используемой в момент предъявления стрессора копинг-стратегии. Используемые в диссертационном исследовании *методы* отвечают современному технологическому уровню.

Проведенные исследования имеют не только *фундаментальный*, но и *прикладной* характер. Могут послужить основой для прогноза развития отсроченных дистрессорных состояний, вызванных психотравмой, а также для разработки патогенетически обоснованных методов их коррекции. Полученные результаты являются приоритетными и могут быть использованы в научно-исследовательских лабораториях, специализирующихся на изучении механизмов развития стрессорных реакций, и, кроме того, внедрены в научно-педагогическую практику медико-биологических факультетов в ВУЗах.

Основные результаты исследований опубликованы в 18 печатных работах, большинство из них в высокорейтинговых журналах 1-2 квартилей. 7 работ является тезисами докладов, представленных на конференциях различного уровня.

Рецензируемый автореферат оформлен традиционно, написан грамотным научным языком. В автореферате отражена актуальность, сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту, описан дизайн и методы исследования. Изложение результатов

собственных исследований последовательно и логично, данные представлены в виде таблиц и рисунков. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам.

В целом, по рецензируемой работе принципиальных замечаний и вопросов нет. Автореферат отражает основные разделы диссертации.

Таким образом, материалы работы, представленные в автореферате свидетельствуют о том, что диссертационное исследование Комельковой Марины Владимировны «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой имеется решение научной проблемы, имеющей существенное значение для развития современных представлений о патогенетических механизмах формирования отсроченных дистрессорных состояний у животных с различной чувствительностью к психотравматическому стрессу. По объему выполненных исследований, их достоверности, актуальности работы и ее научной новизне докторская диссертация полностью соответствует требованиям, указанным в разделе II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (с послед. изм. и ред.), и может быть представлена к защите в диссертационном совете по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, а ее автор Комелькова М.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

заведующий кафедрой
нормальной физиологии
имени академика Ю.М. Захарова
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

С.Л. Сашенков

14.03.2022

Подпись д.м.н., профессора С.Л. Сашенкова

ЗАВЕРЯЮ

Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России



Т.В. Казакова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации – 454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

телефон: 8(351) 232-73-68; E-mail: kanc@chelsma.ru.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Комельковой Марии Владимировны на тему: «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 - согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология

Проблематика научных исследований, выполняемых на стыке биологических, медицинских и психологических наук в последние десятилетия имеет устойчивую тенденцию к расширению, что обусловлено не столько многочисленными достижениями в этой области науки, сколько запросами общества. Драматические последствия воздействия экстремальных факторов для психики – неотъемлемая часть истории человечества, но в XXI веке эта проблема приобрела особые черты и актуальность. Вероятность, частота и разнообразие травматических ситуаций для любого человека в современном мире неуклонно возрастает, что приводит к появлению все более новых и актуальных медико-биологических проблем в исследованиях психотравмирующих факторов и их последствий. К сожалению, многие теоретические и методологические аспекты рассматриваемой проблемы остаются либо спорными, либо вовсе нерешенными. Многие из них связаны с крайне неоднородной и «нетиповой» отсроченной реакцией организма на психотравмирующее воздействие. Диссертационное исследование М.В. Комельковой посвящено комплексному анализу и решению целого ряда обозначенных проблем в рамках поиска и изучения особенностей отсроченных дистрессорных состояний чувствительного и резистентного фенотипов при хроническом психотравмирующем воздействии.

Диссертационное исследование обладает несомненной научной новизной: разработаны новые подходы к разделению животных по устойчивости и чувствительности к психотравмирующему хроническому воздействию, что позволило автору произвести разносторонний анализ особенностей поведенческого и нейроэндокринного статуса стрессированных животных в зависимости от их фенотипа. В рамках обозначенного экспериментального дизайна получен ряд новых результатов, обладающих несомненной научной и практической значимостью: изучены механизмы развития дисфункции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, и их взаимосвязи с ключевыми нейроэтологическими, нейрохимическими и метаболическими нарушениями.

По материалам диссертационной работы опубликовано 26 печатных работ, из них 18 – в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science/Scopus, 7 тезисов докладов конференций, 1 патент на изобретение. Полученные результаты доложены и обсуждены на многочисленных научно-практических мероприятиях всероссийского и международного уровня.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, оформлен в соответствии с действующими требованиями и содержит исчерпывающую информацию об актуальности темы, цели и задачах, полноте опубликования, основных положениях, результатах и перспективах диссертационного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Комельковой Марии Владимировны на тему: «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение: анализ особенностей отсроченных дистрессорных состояний чувствительного и резистентного фенотипов при хроническом психотравмирующем воздействии, имеющей важное значение для биологии, а именно для патологической физиологии, и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности: 14.03.03 (3.3.3 - согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – Патологическая физиология.

Профессор кафедры
патологической физиологии
ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
(14.03.03)

Е.Р. Фаршатова

г. Уфа. ул. Пушкина 96/98
Тел.: 273-85-71
E-mail: ufakafpatfiz@mail.ru

Подпись: 

Заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России



подпись

11.03.2022

ОТЗЫВ

доктора биологических наук Черницкого Антона Евгеньевича на автореферат диссертации Комельковой Марии Владимировны на тему: «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 - согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология

Актуальность избранной темы

В последние годы наблюдается повышенный интерес к психопатологиям, связанным с воздействием травматического стресса. В частности, растет осведомленность о посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР), которое связано с увеличением числа пациентов, являющихся жертвами терроризма, стихийных бедствий, насилия в перенаселенных городских районах. Однако, несмотря на повышение осведомленности о расстройстве эффективность доступных методов лечения остается ограниченной и крайне неудовлетворительной. Одним из основных научных инструментов, используемых для понимания физиологических и нейронных механизмов, лежащих в основе заболеваний, является использование животных моделей. Хотя с помощью этих моделей был достигнут значительный прогресс в понимании механизмов обусловленного страха и памяти о страхе, полученные знания не привели к улучшению вариантов лечения пациентов с ПТСР. Принимая во внимание тот факт, что ПТСР развивается только у части индивидуумов, подвергшихся психотравмирующему событию, выявление факторов, приводящих к индивидуальной предрасположенности или устойчивости к хроническому стрессу, необходимо для понимания механизмов развития адаптивных и дезадаптивных реакций организма. В связи с вышеизложенным диссертационное исследование Комельковой Марии Владимировны является актуальным.

Результаты работы

Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве животных (301 особь крыс-самцов) с использованием современных методов исследования. Содержание работы соответствует поставленной цели и задачам, отражающим суть обозначенной проблемы. Диссертационное

исследование имеет научную новизну и представляет теоретическую, и практическую значимость. К абсолютной научной новизне можно отнести данные о взаимосвязи между скоростью микросомального окисления, копинг-стратегией и чувствительностью к действию хронического психотравматического события. В своем исследовании автор показывает, что чувствительный к психотравмирующему воздействию фенотип характеризуется использованием преимущественно пассивно-оборонительной поведенческой стратегии и низкой активностью изоформы CYP3A цитохрома P450, а резистентный фенотип – использованием активно-оборонительной копинг-стратегии и высокой активностью изоформы CYP3A. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам. Оценка результатов и их трактовка проведены с привлечением достаточного количества литературных данных.

По материалам диссертационной работы опубликовано 26 печатных работ, из них 18 – в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science/Scopus, 7 тезисов докладов конференций, 1 патент на изобретение. Полученные результаты доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

В автореферате представлены основные идеи диссертации, изложенные на 48 страницах машинописного текста. Оформление соответствует требованиям ВАК РФ, принципиальных замечаний нет.

Заключение

На основании вышеизложенного, диссертационное исследование Комельковой Марии Владимировны «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, можно считать законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема – показаны механизмы развития адаптивного и дезадаптивного ответа у животных различных фенотипов в ответ на хронический психотравматический стресс.

Работа по актуальности, научной новизне, объему исследований, научной и практической значимости, полностью отвечает требованиям раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с послед. изменениями и ред.), и может быть рекомендована для защиты в диссертационном совете по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая

физиология, а ее автор Комелькова Мария Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

02.03.2022 г.

Доктор биологических наук, старший научный сотрудник сектора болезней органов воспроизводства крупного рогатого скота отдела экспериментальной терапии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Черницкий Антон Евгеньевич

Подпись А.Е. Черницкого ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»,
кандидат биологических наук, доцент



Ермакова Татьяна Игоревна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»)
Адрес: 394087, Россия, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114б.
Телефон: 8 (473) 253-93-07, 253-65-94; E-mail: vnivipat@mail.ru