

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Оникиенко Сергея Борисовича на диссертационную работу 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. Одной из важнейших проблем здравоохранения в 21 веке становится увеличение распространенности психических расстройств, развивающихся в результате пережитых психотравмирующих событий (например, участие в боевых действиях, стихийные бедствия, физическое или сексуальное насилие). Полученные травмы могут приводить к поведенческим изменениям, а также развитию таких психических заболеваний как большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – это отсроченная патологическая реакция, возникающая в результате единичного или повторяющихся событий, оказывающих сверхмощное негативное воздействие на психику индивида. ПТСР возникает приблизительно у 7-18 % населения, при этом с более высокими показателями у женщин, чем у мужчин. Риск развития ПТСР после травматического события варьирует в зависимости от силы и типа травматического воздействия. ПТСР приводит к развитию соматических и психических проблем со здоровьем, таких как сердечно-сосудистые, онкологические и аутоиммунные заболевания, депрессия и суицидальное поведение. В связи с этим, заболевание можно отнести к социально-значимым.

Эпидемиологические исследования показывают, что психический стресс экстремального характера испытывает более 80 % общества, однако только у относительного меньшинства людей, подвергшихся воздействию травмы, развивается ПТСР. Это предполагает, что индивидуальные различия, важны для понимания того, почему некоторые личности восстанавливаются естественным путем, а у других – развивается психопатология.

В рассматриваемой работе представлены экспериментальные данные, раскрывающие механизмы чувствительности и резистентности к хроническому психотравматическому стрессу. В этой связи, диссертационное исследование Комельковой Марии Владимировны с научной и практической точки зрения является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Содержание диссертационной работы Комельковой М.В. соответствует поставленной цели и задачам исследования, отражающим суть обозначенной проблемы. Исследование выполнено на высоком методическом уровне. Автором были использованы современные методы исследования и статистического анализа полученных данных.

Результаты основаны на достаточных для получения достоверных выводов материалах. Объем и дизайн диссертационного исследования полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Исследования были выполнены на 301 самце крыс линии Wistar путём моделирования посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс. На модель был получен патент на изобретение № 2746901.

Для анализа изучаемых явлений автором были использованы тесты «приподнятый крестообразный лабиринт», определение копинг-стратегий, «гексеналовый сон» и лабораторные методы исследования (биохимические, иммунологические, гистологические).

В качестве ключевых показателей было определено содержание кортикостерона, его предшественников и метаболитов в крови и надпочечниках, содержание нейромедиаторов и их метаболитов в различных отделах головного мозга, активность и содержание основных ферментов биосинтеза и метаболизма глюкокортикоидов, содержание гомонов АКТГ, ТТГ, Т3, Т4, белков теплового шока HSP70, интерлейкинов.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации Комельковой М.В., являются обоснованными, согласуются с целью и задачами исследования, а также с современными литературными данными (обзор литературы включает в себя 489 источников, из них 41 отечественный и 448 зарубежных).

Выводы логически вытекают из содержания диссертации, конкретно сформулированы и соответствуют основным положениям работы.

Достоверность и новизна полученных результатов. Научная новизна диссертационной работы Комельковой М.В. определяется приоритетными данными об особенностях нейроэндокринных профилей формирования чувствительного и резистентного фенотипов в ответ на хроническое психотравматическое воздействие. Впервые показана связь между скоростью микросомального окисления, копинг-стратегией и чувствительностью к действию хронического психотравматического воздействия.

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована использованием достаточного числа экспериментальных животных, современных методов исследования, адекватных методов статистической обработки полученных данных, глубоким анализом современной литературы по заявленной теме.

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Полученные на модели посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс сведения дополняют существующие на сегодняшний день знания о молекулярных механизмах развития поведенческих расстройств, вызванных действием психотравматических событий, вносят вклад в концепции о механизмах чувствительности и резистентности к действию стрессора.

Практическая значимость диссертационного исследования связана с использованием полученных результатов для разработки новых подходов заблаговременного прогноза отдаленных последствий психотравмы, а также персонифицированного подхода к лечению патологических состояний, вызванных хроническим стрессом.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 26 научных работах, из которых 18 – опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и высокорейтинговых зарубежных журналах, 7 тезисов докладов представлены в сборниках конференций, получен патент на изобретение.

Оценка содержания работы. Диссертация Комельковой М.В. изложена на 297 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы «Материалы и методы», 3 глав собственных исследований, заключения и выводов, списка сокращений и списка литературы. Список литературы

включает в себя 489 источников, из них 41 отечественный и 448 зарубежных (4 публикации датируются 2021 годом). Работа содержит 31 таблицу, 45 рисунков.

Работа поддержана грантом РНФ № 17-15-013418 от 19.05.2017 «Изучение механизмов развития гипокортикостероидного состояния при синдроме посттравматических стрессорных расстройств (ПТСР) для разработки новых подходов к коррекции нарушений поведенческой активности и повреждений внутренних органов» и бюджетной программой Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, № Гос. регистрации – АААА-А21-121012090090-9.

Во «Введении» автор определяет актуальность выбранной темы, формулирует цель, задачи, основные положения, выносимые на защиту. Также изложены новизна работы и ее теоретическая и практическая значимость.

В главе «Обзор литературы» представлены данные об эпидемиологии и патогенезе отсроченных дистрессорных состояний, вызванных психотравматическими событиями, рассмотрены механизмы устойчивости и восприимчивости к стрессу. Дана характеристика экспериментальным моделям посттравматического стрессового расстройства и определены критерии достоверности моделей ПТСР на лабораторных животных.

В главе «Материалы и методы» подробно представлен дизайн исследования, описание экспериментальной модели, методов исследования поведенческих реакций, лабораторных и статистических методов оценки и анализа результатов. Автор использовал современный набор методов, позволивший обеспечить надежность и достоверность представленных в диссертационном исследовании данных.

Результаты собственных исследований представлены в трех главах.

В главе 3 описаны фенотипические различия у животных чувствительного и резистентного фенотипа в отдаленный период в ответ на хроническое психотравмирующее воздействие. Определены особенности поведенческих реакций, нейромедиаторного и глюкокортикоидного обмена.

Четвертая глава посвящена изучению фенотипических различий у животных, отличающихся адаптационных стратегией в момент предъявления стрессора. В

данной главе подробно описаны поведенческие и метаболические особенности животных, демонстрирующих активную и пассивную адаптационные стратегии, и их вклад в развитие отдаленных дистрессорных состояний после завершения хронического психотравмирующего воздействия.

В пятой главе показаны различия в поведенческих реакциях и биохимических показателях у животных, отличающихся по метаболическому статусу.

Каждая глава результатов собственных исследований завершается ее обсуждением.

В главе «Заключение» обобщены и обсуждены результаты исследований: автором показана связь между скоростью микросомального окисления ферментов печени, используемой адаптационной стратегией в момент предъявления стрессора и чувствительностью к действию хронического психотравматического воздействия. В конце главы основные результаты исследований отражены в патогенетической схеме, где раскрыты механизмы развития отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов в ответ на хроническое психотравматическое воздействие. Показана роль снижения уровня защитных белков клеточного стресса (БТШ70), норадреналина, серотонина, дофамина, глюкокортикоидов, противовоспалительных цитокинов, повышения содержания провоспалительных цитокинов в патогенезе дисстрессорных состояний у животных чувствительного фенотипа. Тест «гексеналовый сон» позволяет разделить животных на гиперметаболический и гипометаболический фенотипы, которые коррелируют с активной и пассивной стратегией ответа на стрессоры, резистентным и чувствительным поведенческим фенотипом, резистентной и толерантной стратегии адаптации. Смена стратегии происходит при переходе из гиперреактивной в гипореактивную фазу клеточного стресса в связи с повышением интенсивности и длительности действия раздражителя. Толерантная стратегии характерна для животных с гипореактивным, гипометаболическим фенотипом с повышенной устойчивостью к гипоксии. Патофизиологическое обоснование развития нарушений чувствительности и резистентности к действию стрессора является основой для разработки способов персонализированной профилактики и терапии последствий хронических психотравмирующих воздействий.

Выводы, представленные в настоящей работе, четко сформулированы и непосредственно вытекают из результатов диссертационного исследования.

По ходу рассмотрения работы возник ряд вопросов и замечаний. В качестве замечаний хотелось бы отметить, что текст диссертации изобилует сокращениями, которые делают восприятие материала несколько неудобным, впрочем все сокращения расшифрованы в специальных списках сокращений. Диссертация содержит незначительные опечатки и стилистические неточности.

При ознакомлении с содержанием диссертационной работы возникли некоторые вопросы, носящие, в целом, дискуссионный характер, но требующие разъяснения:

1. Что определяет смену стратегий защиты при хронических стрессорных воздействиях? Фенотипические различия (гиперметаболический, резистентный и гипометаболический, чувствительный) или истощение механизмов адаптации при повышении интенсивности и продолжительности действия стрессора ?
2. Каким образом разработанная автором патогенетическая схема позволяет осуществить персонализированный подход к профилактике и лечению при хронических стрессовых воздействиях?
3. Являются ли полученные автором результаты патофизиологической основой применения защитных белков клеточного стресса -БТШ70 и их индукторов для лечения посттравматического стрессового расстройства?

Указанные замечания и вопросы не влияют на позитивную оценку диссертационной работы.

Заключение. Таким образом, диссертация Комельковой М.В., представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержатся принципиально новые результаты об особенностях развития отсроченных дистрессорных состояний у животных различных фенотипов в ответ на хронический психотравматический стресс. На основании полученных данных автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы в области патологической физиологии.

Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объёму исследований 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. – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология, а автор работы заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

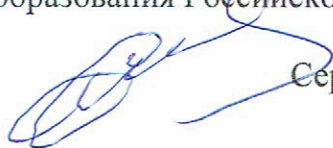
Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник

ФГБУН «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАН»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

доктор медицинских наук



Сергей Борисович Оникиенко

28 февраля 2022 года

Адрес : 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 5, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский Научный Центр РАН» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. телефон 8(812)328-37-87. Адрес электронной почты:office@spbrc.nw.ru

Подлинность подписи ведущего научного сотрудника ФГБУН СПбНЦ РАН
доктора медицинских наук Оникиенко Сергея Борисовича заверяю

Начальник отдела кадров СПбНЦ РАН



О.П. Прилюк.



Отзыв официального оппонента Оникиенко С.Б. поступил «01» марта 2022 г.
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02


И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента ознакомлена «01» марта 2022 г.
Соискатель


М.В. Комелькова