

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Спицина Анатолия Павловича на диссертационную работу Кравченко Сергея Владимировича «Патологические тревогоподобные состояния у крыс и возможность их коррекции немедикаментозными методами» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность избранной темы исследования.

Тревожные расстройства являются широко распространенной группой заболеваний, характерной для развитых стран с постиндустриальной экономикой. Тревожные расстройства часто могут развиваться совместно, например, с депрессивными расстройствами, а также вместе с депрессией, тревога может сопутствовать паркинсонизму (Thobois S. et al., 2017). Анализ случаев клинической практики и результатов экспериментальных исследований показывают, что медикаментозная терапия, хоть и имеет во многих случаях определенную эффективность в борьбе с тревожными расстройствами, не лишена недостатков, которые особенно явно проявляются в случае лечения тревоги, сопутствующей паркинсонизму и другим неврологическим расстройствам.

Транскраниальная стимуляция головного мозга электрическим током в различных вариантах активно изучается в качестве метода профилактики и коррекции самых разных неврологических патологий и психоэмоциональных расстройств. Одна из ее разновидностей – ТЭС-терапия доказала свою эффективность в коррекции целого ряда патологий (V.P. Lebedev, 1997; А.С. Липатова и др., 2018). Было изучено её влияние на функционирование различных систем органов человека и животных, при этом, ее влияние на поведение крыс, связанное с тревогой остается не изученным, что делает работу соискателя несомненно актуальной. В представленной работе автор, ссылаясь на опыт зарубежных исследователей, в целях избегания чрезмерного антропоморфизма при трактовке полученных результатов на животных, называет тревогу тревогоподобным состоянием. Поскольку исследуемое автором поведение лабораторных животных с моделью ротенониндуцированного паркинсонизма

отображает уровень тревожности животных, в ходе представленной работы была выполнена оценка анксиолитического действия транскраниальной электростимуляции у крыс с патологическим тревогоподобным состоянием. Это позволяет решить важную задачу современной медицины в виде поиска и оценки эффективности новых методов немедикаментозной коррекции тревожных расстройств, что делает работу автора несомненно актуальной.

Степень достоверности и новизны результатов исследования

Достоверность результатов, полученных в ходе работы, и её научная новизна не вызывают сомнений, поскольку в исследовании проведено поведенческое тестирование трех групп животных (крысы). 40 особей животных группы сравнения и столько же животных основной группы, после системного хронического введения ротенона демонстрировали тревогоподобное поведение. При этом у животных группы сравнения оно прогрессировало в течение недели по ряду показателей, в то время как животные основной группы, которые были подвергнуты недельному курсу транскраниальной электростимуляции, продемонстрировали, снижение выраженности тревогоподобного поведения, либо уменьшение степени его выраженности. Помимо этого, было продемонстрировано гомеостатическое влияние ТЭС-терапии на уровень ряда нейромедиаторов и гормонов в плазме крови, её способность снижать усугубление моторных нарушений и гибель дофаминовых нейронов черной субстанции.

Следует подчеркнуть, что автор производит сопоставление данных поведенческих тестов и наблюдаемых морфологических изменений, а также изменения содержания нейромедиаторов и гормонов и опираясь на данные литературных источников приводит наиболее вероятные механизмы их взаимосвязи, что, несомненно, стоит отнести к достоинствам работы.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объёмом проведенных исследований, адекватным выбором экспериментальных

методов и их корректной обработкой с применением адекватных статистических методов и современного программного обеспечения.

В представленной работе удалось впервые продемонстрировать возможность коррекции с помощью ТЭС-терапии патологического тревогоподобного состояния у крыс, развившегося на фоне интоксикации ротеноном, что нашло свое отражение в соответствующих результатах поведенческих тестов, гистологического и иммуноферментного исследований и сделанных на их основе выводов. Эти результаты позволяют расширить представление о ТЭС-терапии как о новом методе коррекции тревожных расстройств, создавая теоретический и экспериментальный задел для будущих клинических испытаний метода.

Все вышесказанное дает основания заключить, что полученные результаты, отражённые в представленной диссертационной работы, их описание и сделанные на их основе выводы носят обоснованный характер и являются достоверными.

Обоснованность научных положения, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные данные, изложенные в диссертации, их обсуждение и обоснование вносят существенный вклад в экспериментальное изучение эффективности транскраниальной электростимуляции в сфере психиатрии и неврологии.

В представленной работе был использован достаточный объем экспериментального материала по изучению тревогоподобного поведения лабораторных животных. Динамика выраженности тревогоподобного поведения у животных в ходе эксперимента характеризует развитие у них патологической повышенной тревожности. Выявленные закономерности поведения животных различных групп в тестах «открытое поле» и «темно-светлая камера» демонстрируют различия в характере поведения животных, получавших и не получавших воздействие ТЭС-терапией. Сравнение результатов поведенческого

тестирования животных основной группы с тревожным расстройством, развившимся на фоне модели ротенонового паркинсонизма и получавшей недельный курс транскраниальной электростимуляции, с показателями группы сравнения, а так же дополнительные данные о содержании в плазме крови бета-эндорфина, кортикостерона, серотонина, дофамина и результаты оценки моторных функций животных позволили автору сформулировать обоснованные выводы об анксиолитическом эффекте испытанного метода. Так же на основании всего вышеперечисленного автор приводит предположения о вероятных механизмах противотревожного действия ТЭС-терапии. Приведенные предположения и их обоснование опираются на существующие современные представления о патогенезе тревожных расстройств, известные представления об эффектах и механизмах действия ТЭС-терапии и подтверждаются результатами собственных исследований автора.

Все приведенные характеристики рецензируемой работы позволяют сделать заключение о достаточной достоверности описанных результатов проведенного экспериментального исследования и обоснованности сделанных автором выводов и рекомендаций.

Научная и практическая значимость результатов исследования, а также рекомендации по их использованию

Полученные автором данные, изложенные в диссертационной работе, их обоснование и сформулированные выводы вносят значимый вклад в экспериментальную медицину по методам моделирования и оценки патологических тревогоподобных состояний у лабораторных животных и дополняют представления о взаимосвязи ротенониндуцированного паркинсонизма и тревожных расстройств.

Результаты диссертационной работы показывают, что применение ТЭС-терапии для коррекции патологической тревожности, развившейся на фоне ротеноновой интоксикации, в условиях эксперимента снижает выраженность

паттернов тревогоподобного поведения, что характеризуется большим временем нахождения крыс в освещенном отсеке теста «темно-светлая камера», большим пройденным путем и большим количеством стоек в тесте «открытое поле» и другими поведенческими маркерами, а так же уменьшением уровня кортикостерона в крови, увеличением уровня бета-эндорфина и нормализацией уровней серотонина и дофамина.

Кроме того, анализ моторных нарушений у лабораторных животных и моторной функции передних конечностей в тесте «вис на горизонтальной перекладине», а также иммуногистохимический анализ сохранности дофаминергических нейронов черной субстанции выявили способность используемого метода лечебного воздействия компенсировать развитие моторных нарушений и нейродегенеративных изменений, вызванных воздействием ротенона.

Результаты, полученные в процессе диссертационного исследования используются в учебном и научно-исследовательском процессе на кафедре общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар), а так же в учебном процессе на кафедрах нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС и психиатрии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар).

Рассмотренная работа является завершенным доклиническим испытанием нового немедикаментозного метода коррекции патологических тревогоподобных состояний, описанные результаты которого свидетельствуют о том, что полученные диссертантом данные могут найти применение, как в фундаментальных исследованиях медико-биологической направленности, так и в экспериментальной медицине для коррекции патологической тревожности.

Степень завершенности и качество оформления диссертации

Представленная диссертантом работа написана в традиционном стиле, изложена логично и последовательно, состоит из нескольких разделов. Во введении, кратко представлена основная суть диссертации. Далее следует 1 глава – обзор литературы, дающий полное представление о состоянии проблем,

затрагиваемых данной диссертацией. В главе 2 изложены материалы и методы, использованные автором. В 3 главе диссертационной работы изложены собственные результаты, полученные автором, после чего следует их обсуждение, а также, 6 выводов и 3 практические рекомендации для внедрения. Представленная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 23 рисунка. Список литературы включает 61 источник отечественной литературы и 114 – иностранной.

Полнота публикаций основных результатов исследования

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 работ, в том числе 6 работ, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, включая 3 статьи, индексируемых в Scopus. Основные результаты диссертационного исследования представлены в указанных работах в полном объеме.

Замечания по диссертационной работе

Несмотря на все достоинства и сильные стороны данной работы, имеются и некоторые недостатки:

1. В диссертации имеются незначительные стилистические ошибки и погрешности;

2. Автор упоминает об антиоксидантном эффекте ТЭС-терапии как об одном из возможных механизмов наблюдаемых явлений, в связи с чем, оценка оксидативного стресса могла бы существенно дополнить представленную работу

Необходимо отметить, что приведенные замечания не являются принципиальными и не уменьшают весомости диссертационной работы.

Вопросы по диссертационному исследованию:

1. Одним из широко используемых тестов для оценки уровня тревожности является приподнятый крестообразный лабиринт. Не считает ли автор его более подходящим под задачи данной работы, нежели использованный тест «открытое поле»?

2. Чем был обусловлен выбор теста «вис на горизонтальной перекладине» для оценки моторных нарушений? Какие еще тесты подобного рода рассматривались автором, и чем они уступают выбранному в данной работе?

Заключение

Диссертационная работа Кравченко Сергея Владимировича «Патологические тревогоподобные состояния у крыс и возможность их коррекции немедикаментозными методами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченным экспериментальным научным исследованием, содержащим новые научные положения и научно-обоснованные технологические и методические разработки, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной задачи, (возможность коррекции патологической тревоги немедикаментозными методами), имеющей существенное значение для патологической физиологии, выполненным автором лично на кафедре общей и клинической патологической физиологии Кубанского государственного медицинского университета под руководством доктора медицинских наук, профессора А.Х. Каде.

Диссертационная работа Кравченко С.В. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и может быть представлена к публичной защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук.

Официальный оппонент

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патофизиологии

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

[Handwritten signature]

А.П. Спицин

Подпись Спицина Анатолия Павловича заверяю

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО
Кировский ГМУ Минздрава России

Henry

Молчанова Елена Петровна

15.04.2020г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Кировский
ГМУ Минздрава России)

Адрес: 610998, Россия, Кировская область, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112
Телефон: +7(8332) 640976,

E-mail: med@kirovgma.ru ,

Официальный сайт: www.kirovgma.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Кравченко Сергея Владимировича на тему: «Патологические тревогоподобные состояния у крыс и возможность их коррекции немедикаментозными методами» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки), 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)262-50-18)

| № | Фамилия Имя Отчество рецензента | Год рождения, гражданство | Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность) | Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства) | Учёное звание | Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности) |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|--|--|--|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | Спицин Анатолий Павлович | 1948, Россия | федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патофизиологии | доктор медицинских наук, 03.03.01- физиология Диплом серия ДК №001888 Решение от 4 февраля 2000г., Рег. №4д/29 | Профессор по кафедре патофизиологи и ПР № 006095 от 20 февраля 2002г., Рег. №62-п | |
| 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, PubMed, Mathematics, | | | 1. Стресс-реактивность центральной гемодинамики у спортсменов, занимающихся пауэрлифтингом. / Калабин О.В., Спицин А.П. // Теория и практика физической культуры. 2014. № 9. С. 74-76. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,762 | | | |

| | |
|--|---|
| GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX. | |
| б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные) | <p>1. Функциональное состояние студентов медицинского вуза по данным анализа variability сердечного ритма и центральной гемодинамики. / Спицин А.П., Колодкина Е.В., Першина Т.А., Бяков И.С. // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 1 (322). С. 24-29. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,404</p> <p>2. Визуализация эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка при экспериментальном стрессе и стимуляция лимфатического оттока. / Резцов О.В., Спицин А.П. // Сибирский медицинский вестник. 2019. № 2. С. 28-33.</p> <p>3. Влияние разнонаправленных тренировочных нагрузок юных лыжников на устойчивость симпатотонического типа вегетативной регуляции. / Ефремова Р.И., Спицин А.П. // Врач-аспирант. 2017. Т. 85. № 6.5. С. 574-579. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,114</p> <p>4. Особенности гемодинамики у студентов технического вуза с разным уровнем тревожности в зависимости от типа вегетативной регуляции. / Спицин А.П., Першина Т.А. // Вятский медицинский вестник. 2017. № 4 (56). С. 89-94. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,197</p> <p>5. Показатели реоэнцефалограммы у студентов с семейной отягощенностью по артериальной гипертензии в условиях стресса. / Спицин А.П., Кушкова Н.Е., Першина Т.А. // Вятский медицинский вестник. 2016. № 3 (51). С. 30-33. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,197</p> |
| в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ | 212 |
| г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции) | <p>1. Контроль функционального состояния пауэрлифтеров в соревновательном периоде по показателям центральной гемодинамики. / Калабин О.В., Спицин А.П. // В сборнике: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ Материалы XVII международной научно-практической конференции. 2018. С. 252-257. Киров, 17-20 апреля 2018 г.</p> <p>2. Контроль функционального состояния волейболистов при силовой подготовке. / Калабин О.В., Молчанов С.А., Спицин А.П. // В сборнике: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ Сборник научных статей по материалам XVIII</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>международной научно-практической конференции. 2019. С. 342-350. Киров, 14-17 мая 2019 г.</p> <p>3. Структурные особенности повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) и лимфатических сосудов (СЛ) при стрессовом эрозивно-язвенном процессе. / Резцов О.В., Спицин А.П., Балашев В.Н. // В сборнике: Материалы межрегиональной заочной научно-практической Интернет-конференции, посвященной 90-летию со дня рождения первого заведующего кафедрой анатомии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии доктора медицинских наук, профессора Александра Васильевича Краева Сборник научных статей. 2018. С. 230-238.</p> <p>3. Особенности гемодинамики у студентов с разным уровнем тревожности. / Спицин А.П., Першина Т.А. // В сборнике: Педагогика и психология в XXI веке: современное состояние и тенденции исследования Материалы V Всероссийской научно-практической и методической заочной конференции. 2018. С. 410-419.</p> |
| д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, тираж). | |
| е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов) | |

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Список верен:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
к.фн.н, доцент

10.03.2020



А.П. Спицин

Т.Б. Агалакова