

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО КГМУ

Минздрава России,

д.м.н., профессор

В.А. Лазаренко



« 20 » 04 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Кравченко Сергея Владимировича на тему «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 исследования

Социально–экономическое благополучие современного государства во многом основано на соматическом и психическом здоровье его граждан. Значительное влияние на психическое здоровье индивида оказывают тревожные расстройства (Mogotsi M. et al., 2000), для которых характерны значительная распространенность и высокая коморбидность, что обуславливает их выраженный негативный социальный и экономический эффект (Trautmann S. et al., 2016). Поэтому разработка и оптимизация методов терапии тревожных расстройств и их профилактики является актуальной проблемой современной медицины. Широко применяемая в клинической практике фармакотерапия тревожных расстройств не всегда эффективна в достаточной степени и имеет различные побочные эффекты

(Абриталин Е.Ю. и др., 2018). В связи с этим, разработка способов профилактики и терапии тревожных и иных психоэмоциональных расстройств не ограничена одним лишь фармакологическим подходом.

В последние десятилетия в практической медицине активно используется метод транскраниальной электростимуляции головного мозга (ТЭС-терапия), способный модулировать работу опиоидергического звена стресс-лимитирующей системы, что обуславливает ряд местных и общих эффектов (V.P. Lebedev, 1997). На основании данных о механизмах воздействия ТЭС-терапии на организм была выдвинута гипотеза о способности метода снижать уровень патологической тревожности. Известно, что благодаря усилению продукции бета-эндорфина ТЭС-терапия оказывает благоприятное гомеостатическое воздействие на ряд нейроэндокринных показателей (А.С. Липатова и др., 2018). Данное обстоятельство обуславливает необходимость комплексной оценки влияния немедикаментозного метода (ТЭС-терапии) на патологическое тревогоподобное состояние, что и определило актуальность темы диссертационного исследования Кравченко С.В.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Автором в ходе выполнения данного экспериментального исследования получены данные, характеризующие психоэмоциональный статус животных – уровень их тревожности в виде показателей тревогоподобного поведения в тестах «открытое поле» и «темно-светлая камера», выраженность моторных нарушений и гистологических изменений черной субстанции после интоксикации ротеноном. Оценен уровень плазменного кортикостерона, дофамина, серотонина и бета-эндорфина. Сопоставление полученных данных по вышеуказанным показателям у разных групп лабораторных животных до и после применения ТЭС-терапии позволило сделать вывод о выраженном благоприятном влиянии

использованного метода на психоэмоциональный статус, моторные показатели, на уровень ряда гормонов и нейромедиаторов в плазме крови. Влияние на психоэмоциональный статус лабораторных животных заключалось в снижении уровня их патологической тревожности в виде увеличения доли исследовательского поведения на фоне уменьшения доли тревогоподобного поведения. Полученные результаты свидетельствуют о наличии анксиолитического эффекта у примененного автором метода ТЭС-терапии.

Результаты диссертационного исследования Кравченко С.В. могут представлять интерес для научных коллективов, занимающихся изучением проблем предупреждения и лечения тревожных расстройств, вопросами влияния транскраниальной электростимуляции на поведение животных, для специалистов в области патологической физиологии, неврологии и психиатрии. Полученные автором данные уже нашли свое место в учебном и научно-исследовательском процессе на кафедре общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар), в учебном процессе на кафедрах нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС и на кафедрах психиатрии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар).

На основании вышеизложенного рассматриваемая работа представляется как современное актуальное исследование, имеющее высокую степень востребованности и значимости как для фундаментальной науки, так и для практической медицины.

Новизна исследования и полученных результатов

В представленной работе была впервые проведена оценка влияния ТЭС-терапии на динамику показателей, отражающих выраженность тревогоподобного поведения у крыс. Показано влияние ТЭС-терапии на содержания в плазме крови ряда гормонов и нейромедиаторов –

кортикостерона, дофамина, серотонина и бета-эндорфина. Поскольку в представленной работе изучалась патологическая тревога, развивающаяся на фоне интоксикации нейротоксином ротеноном, также было оценено влияние ТЭС-терапии на моторные показатели лабораторных животных.

Автором установлено, что проведение недельного курса ТЭС-терапии позволяет снизить степень тревогоподобного поведения крыс и уменьшить уровень их патологической тревожности. Поведение животных после прохождения ТЭС-терапии характеризовалось сокращением паттернов, направленных на избегание новых условий, и возрастанием паттернов исследовательского поведения, связанных с врожденной потребностью животных обследовать их новое окружение. Выявлено отсутствие усугубления моторных нарушений, связанных с токсическим воздействием ротенона. Кроме того, у крыс экспериментальной группы, получавших ТЭС-терапию, сохранялось большее количество дофаминергических нейронов черной субстанции, а также имела место нормализация содержания ряда гормонов и нейромедиаторов в плазме крови.

На основании данных, полученных Кравченко С.В. в диссертационном исследовании, были сформулированы положения, раскрывающие предполагаемые механизмы анксиолитического действия ТЭС-терапии, что представляет интерес для экспериментальной медицины и клинической практики.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

О достоверности результатов диссертационной работы свидетельствует достаточный объем выполненных экспериментальных исследований и полученных лабораторных данных, использование в работе широкого спектра актуальных поведенческих методов исследования, современная статистическая обработка полученных данных с использованием специализированного программного обеспечения, наличие достаточного

количества использованных при анализе полученных данных отечественных и зарубежных литературных источников.

Представленная в рассматриваемой работе формулировка выводов и положений, выносимых на защиту, логично основывается на полученных результатах. Результаты работы подтверждаются достаточным количеством публикаций в рецензируемых журналах.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация Кравченко С.В. включает 130 страниц компьютерного текста и оформлена в соответствии с общепринятыми требованиями. Состоит из введения, обзора литературы, описания использованных материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений.

Введение дает полное и достаточно информативное обоснование актуальности рецензируемой работы. В нем четко сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, имеются развернутые данные о ценности работы для фундаментальной науки и ее практической значимости. В целом, ознакомившись с введением, можно заключить, что автором аргументировано и грамотно сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, отмечен личный вклад и апробация результатов исследования.

В главе 1 (обзор литературы) автором подробно приведены сведения об общих механизмах формирования тревоги, при этом особое внимание уделено особенностям развития тревогоподобных состояний у лабораторных животных, имеющимся сходствам и отличиям между человеком и используемыми в экспериментальной медицине модельными организмами и особенностям трактовки результатов, полученных с использованием животных. Это играет существенную роль, поскольку выполненная автором

работа базируется на результатах, полученных с использованием крыс. При этом рассматривается возможность использования данных методик у человека, что очень важно для правильной оценки и экстраполяции полученных данных на человека. Также в обзоре литературы рассматриваются используемые методы моделирования тревожных расстройств и оценки уровня тревожности. Отдельно автором проанализирована проблема оценки тревожных расстройств в качестве сопутствующей патологии при паркинсонизме. При этом подчеркивается наличие общих звеньев патогенеза, роль митохондриальной дисфункции в развитии тревогоподобных состояний. Завершается обзор литературы кратким обобщением основных используемых принципов коррекции и профилактики тревожных расстройств, их достоинства и недостатки, приводится обоснование перспектив использования ТЭС-терапии как потенциально эффективного немедикаментозного метода коррекции патологических тревогоподобных состояний.

Глава 2 (методология и методы исследования) содержит детальное описание объекта и методов исследования, раскрывает методические особенности работы с лабораторными животными. В этой главе указаны преимущества выбранных автором методов поведенческого тестирования, дано их обоснование, описана техника выполнения лабораторных методов исследования. Приведен способ создания экспериментальной модели патологического тревогоподобного состояния и процедура транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии).

Глава 3 посвящена изложению результатов исследования, полученных автором в ходе выполнения экспериментального раздела работы на лабораторных животных. В этой главе приводятся данные оценки поведения крыс в тестах «открытое поле» и «темно-светлая камера», результаты анализа моторного дефицита, данные гистологических исследований и уровней гормонов в плазме крови. На основании выполненных исследований автором было установлено благоприятное воздействие ТЭС-терапии на

психозмоциональное состояние крыс, заключающееся в уменьшении уровня их тревожности в виде уменьшения тревогоподобного поведения в тестах «открытое поле» и «темно-светлая камера». Кроме того, отмечена нормализация уровня гомонов и нейромедиаторов в плазме крови, а также ограничение токсического действия ротенона на черную субстанцию на основании меньшей степени гибели дофаминовых нейронов и менее выраженных моторных нарушений в экспериментальной группе животных.

В 4-й главе автор проводит сопоставление собственных результатов, полученных при помощи разных методов, использованных в данной работе, их обобщение и трактовку с учетом современных литературных данных, делает предположение возможных механизмах полученных эффектов ТЭС-терапии.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Кравченко Сергея Владимировича «Патологические тревогоподобные состояния у крыс и возможность их коррекции немедикаментозными методами» в полной мере соответствует основным положениям диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. В нем подробно описаны методология и методы исследования, передано основное содержание работы в виде результатов исследования. Выводы, приведенные в автореферате, соответствуют изложенным в диссертации.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Кравченко С.В. имеет 10 опубликованных печатных работ по теме диссертации, в том числе 6 работ в изданиях, включенных в «Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК

при Минобрнауки России» (из них 3 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus).

В представленной работе имеется ряд несущественных недостатков, связанных с ее оформлением. В частности, в ряде случаев недоработки иллюстраций хотя и не являются нарушением правил оформления, но затрудняют визуальное восприятие информации. Так, в подглаве 1.2 «Особенности формирования тревогоподобных состояний у животных», рисунки 1.1 и 1.2 на стр. 21 расположены подряд, имея при этом высокую степень визуального сходства. К тому же фоне массивов текста на самих рисунках теряются подписи к ним. Логичнее было бы либо уменьшив рисунки, расположить их горизонтально как варианты «а» и «б» одного рисунка, либо вставить текст между ними, перенеся рисунок 1.2 на страницу 22. В подглаве 2.3 «Схема эксперимента» главы 2 «Методология и методы исследования» на схеме эксперимента на рисунке 2.1 на стр. 46 представлены только поведенческие тесты, но не показана оценка моторных нарушений – тест «вис на горизонтальной перекладине», хотя он описан в тексте работы. В главе 4 «Обсуждение полученных результатов» рисунки 4.1 и 4.2 на стр. 92 так же занимают всю страницу, располагаясь подряд друг за другом, при этом, имея идентичные схемы цветового оформления, что затрудняет восприятие представленной на них информации. Возможно, представленные на них данные смотрелись бы куда нагляднее, если бы между ними был расположен блок текста с переносом рисунка 4.2 на следующую страницу, либо применения к рисункам в данной главе разных цветовых схем. Тем не менее, высказанные замечания имеют дискуссионный характер и не снижают высокую научную значимость проведенного исследования. Указанные недочеты не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической ценности проведенного исследования.

Принципиальных замечаний по рассматриваемой диссертационной работе нет, однако возникли следующие вопросы:

1. Считаете ли вы целесообразным использование стереотаксического введения ротенона в целях исключения влияния общего воздействия ротенона на другие ткани организма?


2. Предлагаемый автором способ терапии тревожных расстройств посредством ТЭС-терапии рассматривается в перспективе в качестве самостоятельного метода лечения или как дополнение к фармакологической терапии?

Заключение


Диссертационная работа Кравченко Сергея Владимировича «Патологические тревогоподобные состояния у крыс и возможность их коррекции немедикаментозными методами», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Каде Азамата Халидовича и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит современное решение актуальной задачи - разработки нового эффективного подхода в коррекции и профилактике патологических тревогоподобных состояний при ротенон-индуцированном паркинсонизме с использованием немедикаментозного метода ТЭС-терапии, что обуславливает высокую значимость данной работы как для фундаментальной науки, так и для практической медицины.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, научной и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая патофизиология.

Отзыв на диссертационную работу Кравченко С.В. «Патологические тревогоподобные состояния у крыс и возможность их коррекции немедикаментозными методами» обсужден и одобрен на заседании кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 14 от 16 апреля 2020 г.).

Заведующий кафедрой патофизиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Курский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор  Бобынцев Игорь Иванович

Подпись профессора И.И. Бобынцева удостоверяю:

Начальник управления кадров федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации  Н.Н. Сорокина

«__» _____ 2020 г.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, г. Курск, ул.
К. Маркса, 3; e-mail: kurskmed@mail.ru; сайт: kurskmed.com; тел. +7(4712)
588-137

СВЕДЕНИЯ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по кандидатской диссертации Кравченко Сергея Владимировича на тему: «Патологические тревогоподобные состояния у крыс и возможность их коррекции немедикаментозными методами» 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, т. (861)262-50-18), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru, адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>

Полное и сокращённое название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ()
Место нахождения	г. Курск
Почтовый адрес	305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3
Телефон	+7(4712) 588-137
Адрес электронной почты	kurskmed@mail.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	kurskmed.com
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя ведущей организации	Лазаренко Виктор Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя (заместителя руководителя) ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	Лазаренко Виктор Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор
Фамилия, имя, отчество,	Бобынцев Игорь Иванович – доктор

<p>учёная степень, учёное звание, должность, наименование подразделения, где работает сотрудник, составивший отзыв ведущей организации</p>	<p>медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Морфологические изменения толстой кишки крыс при применении селанка в условиях хронического иммобилизационного стресса. / Мухина А.Ю., Мишина Е.С., Бобынцев И.И., Медведева О.А., Свищева М.В., Калущкий П.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 169. № 2. С. 247-251. 2. Effect of selank on morphological parameters of rat liver in chronic foot-shock stress. / Fomenko E.V., Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Т. 167. № 2. С. 293-296. 3. Влияние селанка на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевым стрессе. / Бобынцев И.И., Фоменко Е.В., Крюков А.А., Иванов А.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82. № 2. С. 11-15. 4. State of colon microbiota in rats during chronic restraint stress and selank treatment. / Mukhina A.Y., Medvedeva O.A., Svishcheva M.V., Shevchenko A.V., Efremova N.N., Bobyntsev I.I., Kalutskii P.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Т. 167. № 2. С. 226-228. 5. Effect of selank on morphological parameters of rat liver in chronic foot-shock stress. / Fomenko E.V.,

Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. T. 167. № 2. С. 293-296.

6. Морфология печени в условиях хронического эмоционально-болевого стресса и при введении семакса. / Шепелева О.М., Иванов А.В., Бобынцев И.И., Драговоз И.С. // Морфология. 2018. Т. 153. № 3. С. 320.

7. Морфологическое состояние гепатоцитов крыс при остром эмоционально-болевым стрессе на фоне применения селанка. / Фоменко Е.В., Бобынцев И.И., Иванов А.В., Белых А.Е., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2018. № 3. С. 51-57.

8. Морфологические изменения нейральных и сосудистых структур гиппокампа при хроническом иммобилизационном и эмоционально-болевым стрессе в эксперименте и их анализ в связи со старением головного мозга и патогенезом болезни Альцгеймера. / Должиков А.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е., Должикова И.Н. // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2018. № 4. С. 95-103.

9. Effect of delta sleep-inducing peptide on functional state of hepatocytes in rats during restraint stress. / Bobyntsev I.I., Kryukov A.A., Belykh A.E., Dudka V.T. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016. T. 160. № 4. С. 421-424.

10. Anxiolytic effects of gly-his-lys peptide and its analogs. / Bobyntsev I.I., Chernysheva O.I., Dolgintsev M.E., Smakhtin M.Y., Belykh A.E. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. T.

	<p>158. № 6. С. 726-728.</p> <p>11. Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на функциональное состояние гепатоцитов крыс при эмоционально-болевым стрессе. / Белых А.Е., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Дудка В.Т. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101. № 6. С. 700-707.</p>
--	---

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Кравченко Сергей Владимирович не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ректор ФГБОУ ВО КГМУ
Минздрава России
д.м.н., профессор

« 10 » 03 2020 г.



Лазаренко В.А.