

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу
 Епифанцевой Елены Валериевны на тему «Оценка молекулярно-клеточных изменений
 при хроническом стрессе и на фоне фармакологической коррекции.
 Экспериментальное исследование», представленную на соискание степени доктора
 философии (PhD)
 по специальности «6D110100 – Медицина»

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
п/п			
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы); 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы ИРН № BR05236584 «Разработка новых фитопрепаратов и их фармакологические и клинические исследования» (2018-2020) и научно-исследовательского проекта ИРН № AP08052389 «Разработка нового нейротропного препарата: фармакологические и клинические исследования» (2020-2022), финансируемых МОН РК. Диссертация выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки «Наука о жизни и здоровье», утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан.
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.	Работа вносит существенный вклад в фундаментальную науку и имеет прикладной аспект. Разработана концепция роли хронического стресса через изменения процессов окислительного метаболизма в развитии патологического процесса и поведенческих расстройств. Получено доказательство того, что хронический стресс, вызывая в том числе и нарушения окислительного метаболизма, играет ключевую роль в

			<p>развитии поведенческих расстройств и патологических изменений в головном мозге. Дополнена концепция терапии поведенческих расстройств в условиях хронического стресса. Доказано, что на фоне применения amitriptilina и гармина гидрохлорида продолжается усугубление процессов оксидантного стресса в крови и тканях головного мозга животных, а применение amitriptilina и гармина гидрохлорида не способствует уменьшению структурных изменений головного мозга животных. Это указывает на необходимость комплексного подхода к лечению стресс-индуцированных поведенческих расстройств, включая коррекцию и метаболических и структурных нарушений. Получены доказательства необходимости пролонгированного использования антидепрессантов. Все обозначенное определяет существенный вклад в науку.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1) высокий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) низкий;</p> <p>4) самостоятельности нет.</p>	<p>Уровень самостоятельности диссертанта в исследовании характеризуется как высокий. Диссертантом выполнен глубокий анализ вопроса формирования модели стресс-индуцированного расстройства при хроническом стрессе и смещение акцента внимания на расстройства адаптации, которые достижимы в животной модели. Проведено тщательное планирование как самой модели ХНУС, так и самого дизайна исследования. Докторантом использована самостоятельно разработанная модель на основе имеющихся</p>

			<p>научных данных с получением Свидетельства о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №7372 от 30 декабря 2019 г. «Метод формирования стресс-индуцированных расстройств в эксперименте у животных». Проведены 2 серии исследования с анализом полученных результатов и статистической их обработкой, сформулированы ведущие концепции влияния стресса и фармакотерапии стресс-индуцированных расстройств. Значительный вклад в работу демонстрируется наличием 12 публикаций в материалах конференций и 3-х статей, индексируемых в базе Scopus.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Актуальность выполненной диссертационной работы полностью обоснована и опирается на приоритетные направления развития науки как на республиканском, так и на мировом уровне, учтены концепции и программы ВОЗ. Особое внимание в актуальности исследования уделяется не только поведенческим расстройствам, но и соматической патологии, в основе дебюта, развития, течения или исходов лежит фактор стресса.
		1) обоснована;	
		2) частично обоснована;	
		3) не обоснована.	
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	
		1) отражает;	
2) частично отражает;			
3) не отражает.	Тема диссертации полностью отражена в ее содержании и включает в себя оценку молекулярно-клеточных изменений на фоне хронического стресса и на фоне фармакологической коррекции в эксперименте. В диссертации раскрыты характеристики поведенческих изменений, оксидантного стресса на основе изменений РКПБ, МДА, пуринов и их относительных показателей,		

		<p>кортизола, МСГ, МГ в крови и показатели КА, РКПБ, МДА в мозге, гистологическая характеристика мозга при формировании стресс-индуцированных расстройств и на фоне факмакотерапии плацебо, гармина гидрохлоридом и амитриптилином.</p>
4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:	<p>1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.</p>	<p>Цель и задачи диссертационной работы четко сформулированы и соответствуют теме исследования и этапам проведенного исследования.</p>
4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:	<p>1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Все разделы и положения диссертации имеют четкую логическую связь, отмечается строгая последовательность проведения исследования. Результаты 2-й серии основаны на результатах, полученных в 1-й серии исследования, разработанная модель воспроизведена и является субстратом для проведения фармакотерапевтического раздела исследования. На основании полученных данных и современных терапевтических стратегий сформулированы концепции влияния стресса и фармакотерапии, уделено внимание сложностям изучения развития стресс-индуцированных расстройств в человеческой популяции. Даны рекомендации для последующих исследований окислительного метаболизма при фармакологической коррекции.</p>
4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	<p>1) критический анализ есть; 2) анализ частичный;</p>	<p>В диссертации присутствует критический анализ полученных данных, предложены решения терапии стресс-индуцированных расстройств, рекомендованы исследования в более</p>

		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	<p>продолженных исследований и рассмотрение действующих стратегий в терапии расстройств адаптации. В работе особое внимание уделено результатам терапии гармина гидрохлоридом и amitriptилином, что раскрывает ранее не выявленные характеристики влияния гармина гидрохлорида на структуры нервной системы в установленные сроки при использовании рекомендованных дозировок. Отсутствует сокрытие неблагоприятных эффектов влияния препаратов на регенерацию структуры нервной ткани и процессы окислительного метаболизма в ней.</p>
		4) анализ отсутствует.	
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	<p>Научные положения являются новыми. Работа вносит серьезный вклад в концепцию хронического стресса через изменения процессов окислительного метаболизма и структурных изменений головного мозга в поведенческие расстройства. Впервые была произведена комплексная оценка динамики изменений реактивных карбонильных производных белков, малонового диальдегида в крови и мозге крыс, каталазной активности в мозге, пуриновых производных в крови, мембраносвязанного гемоглобина, метилглиоксаля в эритроцитах и кортизола в плазме крови, морфофункциональных изменений головного мозга в эксперименте при формировании модели хронического стресса. Разработана модель с учетом</p>
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	

		многофакторного стрессового воздействия для доклинического исследования психотропных средств.
	5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Выводы диссертации являются полностью новыми, вносящими значительный вклад в понимание процессов реагирования на стресс, процессов окислительного метаболизма при формировании стресс-индуцированных расстройств и фармакологической коррекции. Значительный вклад в раздел новизны вносит комплексная оценка поведенческих реакций, биохимических показателей и данных гистологического исследования. Приведены новые доказательства, что формирование хронического стресса сопровождается метаболическими и структурными изменениями, реализующимися в сдвигах поведенческих реакций.
	1) полностью новые;	
	2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
	3) не новые (новыми являются менее 25%).	
	5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	Технические и технологические решения являются новым и обоснованными для достижения поставленных целей и задач. Исследование как формирования модели стресса, так и исследование гармина гидрохлорида в данном контексте является пилотным, полученные результаты новыми. Стандартные протоколы исследований применены для получения анализа результатов как исследования материала, так и статистической обработки. Подтверждением глубокого анализа и его результата является получение Новизна подтверждается Свидетельством о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемы
	1) полностью новые;	
	2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
	3) не новые (новыми являются менее 25%).	

			авторским правом №7372 от 30 декабря 2019 г. «Метод формирования стресс-индуцированных расстройств в эксперименте у животных».
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	Все основные выводы основаны на весомых научных доказательствах, полученных в результате исследования, статистически подтверждены современными методами анализа данных.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p>	<p>1. Разработанная модель хронического непредсказуемого умеренного стресса (ХНУС) эффективно воспроизводит поведенческие и биохимические изменения, связанные с депрессивным и тревожным состоянием у лабораторных животных. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий и может быть использован в исследовательской фармакологической практике, биохимических исследованиях, при углубленном изучении процессов оксидантного стресса при поведенческих расстройствах, доказан в статье.</p> <p>2. Хронический стресс вызывает устойчивые изменения окислительного метаболизма в крови и тканях головного мозга экспериментальных животных. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий, доказан в статьях.</p>

		<p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>3. Хронический стресс вызывает стойкие структурные изменения головного мозга, связанные с нарушением кровоснабжения и трофики тканей. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий, статьи по данному положению в настоящий момент не опубликованы.</p> <p>4. Фармакологическая коррекция амитриптилином и гармина гидрохлоридом способствует снижению депрессивного поведения у животных с моделью ХНУС, однако не восстанавливает исходный уровень тревожности. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий, доказан в статье</p> <p>5. Применение амитриптилина и гармина гидрохлорида усугубляет изменения окислительного метаболизма у животных с моделью ХНУС. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий, материалы по данному положению в настоящий момент не опубликованы</p> <p>6. Фармакологическая терапия амитриптилином и гармина гидрохлоридом не устраняет структурные повреждения головного мозга у животных с моделью ХНУС. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий, статьи по данному положению в настоящий момент не опубликованы</p>
--	--	--	--

8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	Выбор методологии исследования был тщательным, обоснованным, подробно изученным, сопоставленным с имеющимися теориями и методами использованными в исследованиях других авторов, рассмотрены рекомендации специалистов исследуемой области, изученный материал был критически проанализирован. Принято решение о формировании собственной модели с учетом различной модальности стрессоров, включения поведенческих тестов. Методология проведения исследования, степень стрессорного воздействия соответствует умеренному уровню, направлена на различные звенья адаптивных структур, согласно рекомендациям произведен пересчет вводимых фармакологических препаратов. Этапность проведения исследования забора и анализа материала подробно описана, процедуры соответствуют биоэтическим нормам.
	Достоверность источников и предоставляемой информации	1) да;	
		2) нет.	
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов экспериментальных научных исследований, методик обработки и актуальных статистических компьютерных программ современного поколения.
		1) да;	
		2) нет.	
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам	Теоретические выводы, разработанная модель, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены в ходе экспериментального исследования, подробно

		результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):	описаны и представлены в диссертационной работе.
		1) да;	
		2) нет.	
		8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены <u>ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</u>	Важные утверждения автора подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу как в разделе литературного обзора, так и в результатах и обсуждениях.
		8.5 Использованные источники литературы <u>достаточны/не достаточны для литературного обзора.</u>	В диссертационной работе использованы 392 литературных источника, из которых 356 источника использованы в литературном обзоре, что является достаточным количеством и позволяет раскрыть тематику изучаемого вопроса.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Диссертация представляет информацию, несущую значительный вклад в понимание патологического влияния хронического стресса на процессы окислительного метаболизма, реакцию ГН оси, активацию нейродегенеративных процессов в центральной нервной системе и динамику изменений указанных процессов в период фармакологического воздействия, что создает предпосылки для последующих исследований и включения полученных результатов в структуру понимания патофизиологического влияния стресса при соматической патологии, в механизмах развития которой усматривается влияние стресса.
		1) да;	
		2) нет.	

		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Диссертация имеет высокое практическое значение как для экспериментальной медицины, где возможно применение разработанной модели ХНУС для формирования расстройств поведения по типу расстройства адаптации для последующего изучения иных показателей тканевой и системной реакции организма и в целях изучения фармакологического профиля лекарственных препаратов при стресс-индуцированных расстройствах в условиях оксидантного стресса. Существует вероятность применения разработанной модели для изучения отдаленных последствий стрессорного воздействия как самостоятельного явления, так и в условиях коморбидности.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми:</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Предложения для практики являются новыми и направлены на расширение диагностического спектра с целью подбора оптимального терапевтического воздействия, своевременной диагностики стресс-ассоциированных состояний.</p>
10.	Качество написания и оформления	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) высокое;</p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>	<p>Качество академического письма высокое. Диссертация написана в классическом стиле и в грамотном изложении.</p>
11.	Замечания к диссертации	<p>Принципиальных замечаний, снижающих ценность работы нет. Некоторые дополнительные характеристики использованных лабораторных животных были бы уместны, а также более широкое сравнение полученных собственных результатов с описанными в литературе, могло бы придать работе более совершенный вид.</p>	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в	<p>Научные труды (статьи, тезисы), выполненные в рамках диссертационной работы имеют высокий научный уровень.</p>	

	<p>форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)</p>	
13.	<p>Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)</p>	<p><u>На основании проведенного рецензирования диссертационной работы рекомендовано присудить степень доктора философии (PhD) Елифанцевой Елене Валериевне по специальности «6D110100 – Медицина»</u></p>

Официальный рецензент:
 Доктор медицинских наук, профессор,
 Ведущий научный сотрудник
 ЧУ «National Laboratory Astana»,
 «Назарбаев Университет»
 010000, Казахстан
 г. Астана, пр. Кабанбай Батыра, 53
 e-mail: agulyayev@nu.edu.kz



Гуляев Александр Евгеньевич