

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30 марта 2022 года, протокол № 5

О присуждении **Комельковой Марии Владимировне**, гражданке России, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Патогенетические особенности отсроченных дистрессорных состояний у животных чувствительного и резистентного фенотипов, подверженных хроническому психотравмирующему воздействию (экспериментальное исследование)» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки принята к защите 07 декабря 2021 года, протокол заседания № 13, Советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 48-нк от 28.01.2016 г.).

Соискатель Комелькова Мария Владимировна, 09 декабря 1982 года рождения, диссертацию «Определение уровня иммунного ответа и кислородзависимых процессов во внутренних органах крыс в зависимости от чувствительности к гипоксии» на соискание ученой степени кандидата биологических наук защитила в 2015 году в диссертационном совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.117.03 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Комелькова М.В. работает в должности старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее – *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*), а также старшего научного сотрудника лаборатории системной патологии и перспективных лекарственных средств научно-образовательного Российско-Китайского центра системной патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», кроме того, она – доцент, и.о. заведующей кафедрой «Общей и клинической патологии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Челябинский государственный университет».

Диссертация выполнена на базе лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН).

Научные консультанты по докторской диссертации:

- **Черешнев Валерий Александрович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург);

- **Цейликман Вадим Эдуардович**, доктор биологических наук, профессор, директор Высшей медико-биологической школы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», заведующий лабораторией перспективных исследований молекулярных механизмов стресса Научно-образовательного Центра «Биомедицинские технологии» Высшей медицинской школы ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» (г. Челябинск).

Официальные оппоненты:

- **Давыдова Евгения Валерьевна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- **Оникиенко Сергей Борисович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский Научный центр РАН» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

- **Фролов Борис Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации -

дали положительные отзывы на диссертацию.

В положительном отзыве официального оппонента *Давыдовой Е.В.* были заданы следующие вопросы:

1. Правомочно ли применение клинической терминологии, в частности, термина ПТСР к лабораторным животным, в связи с тем, что в данной работе изучены преимущественно рефлекторные поведенческие реакции на стрессовый раздражитель, а критерии В, С, D по классификации DSM-5 включают позиции, которые практически невозможно оценить у крыс?

2. Современные публикации приводят часто разрозненные, а нередко и противоречивые результаты исследования нейромедиаторных систем мозга. На Ваш взгляд, суммируя приведенные в литературных источниках данные и Ваши наработки, существует ли преобладающая тенденция вовлечения тех или иных отделов головного мозга в зависимости от фенотипа реакции на стрессовое воздействие?

3. Как Вы считает, выбор адаптационной стратегии организма генетически детерминирован, например, базовым уровнем вегетативного

обеспечения, определенным полиморфизмом генов, отвечающих за метаболические паттерны мозга, печени у конкретного индивидуума? Если нет, то какие факторы могут влиять на этот выбор?

На вопросы официального оппонента соискателем Комельковой М.В. были даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве официального оппонента *Оникиенко С.Б.* в качестве замечания было отмечено, 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.

Также *Оникиенко С.Б.* были заданы следующие вопросы:

1. Что определяет смену защитных стратегий 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 персонифицированный подход к профилактике и лечению при хронических стрессовых воздействиях?

3. Являются ли полученные автором результаты патофизиологической основой применения защитных белков клеточного стресса БТШ-70 и их индукторов для лечения посттравматического стрессового расстройства.

На данные вопросы Комельковой М.В. были даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве официального оппонента *Фролова Б.А.* были заданы следующие вопросы:

1. Каковы представления автора о роли центральных стресс-лимитирующих механизмов и их возможном вкладе в механизмы нейротрансмиссии при формировании адаптации к хроническому стрессу?

2. При справедливом замечании об обратной зависимости эффектов провоспалительных цитокинов от уровня кортикостерона, чем объясняется более значимое снижение ИЛ-6 при более низких значениях содержания гормона у резистентного фенотипа животных?

3. Каким представляется механизм супрессии активности СУРЗА с участием ИЛ-6 у чувствительного фенотипа крыс?

На вопросы официального оппонента, д.м.н., проф. Фролова С.Б. Комельковой М.В. были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург) в своем положительном отзыве, подписанном главным научным сотрудником отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», академиком РАН, д.м.н., профессором *Еленой Андреевной Корневой* указала, что диссертационное исследование Комельковой М.В. является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, направленной на выявление механизмов чувствительности и резистентности лабораторных крыс к действию хронического психотравматического стресса.

В отзыве ведущей организации было сделано замечание: стиль изложения диссертационной работы Комельковой М.В. вызывает возражения, а использование понятийного аппарата зачастую спорно.

Соискатель имеет 67 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 26 работ, 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, получен патент на изобретение. Основное содержание публикаций полностью раскрывает результаты исследования. Авторский вклад – 81,2 %.

Наиболее значимые статьи:

1. Content of Monoamines in the Pons Varolii in Experimental Post-Traumatic Stress Disorder / V.E. Tseilikman, *M.V. Komel'kova*, M.S. Lapshin, O.B. Tseilikman, M.N. Karpenko, N.S. Pestereva, E.B. Manukhina, G.F. Downey, M.V. Kondashevskaya // *Neurochemical Journal*. 2020. JAN. Vol: 14 Issue: 1 P. 73-76. doi: 10.1134/S1819712420010183 (ИФ РИНЦ – 0.842; WoS: Q4, IF – 0,48).

2. Hexobarbital sleep test for predicting the susceptibility or resistance to experimental posttraumatic stress disorder / *M. Komelkova*, E. Manukhina, H.F. Downey, A. Sarapultsev, O. Cherkasova, V. Kotomtsev, P. Platkovskiy, S. Fedorov, P. Sarapultsev, O. Tseilikman, D. Tseilikman, V. Tseilikman // *Int J Mol Sci*. 2020. Aug 17. 21 (16): 5900. doi: 10.3390/ijms21165900 (Scopus: Q1, CiteScore – 6.0; SJR – 1.455).

3. High and low anxiety phenotypes in a rat model of complex post-traumatic stress disorder are associated with different alterations in regional brain monoamine neurotransmission / V. Tseilikman, *M. Komelkova*, M. Lapshin, A. Alliluev, O. Tseilikman, M. Karpenko, N. Pestereva, E. Manukhina, H.F. Downey, M. Kondashevskaya, A. Sarapultsev, E. Dremencov // *Psychoneuroendocrinology*. 2020. Apr 23. 117:104691. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104691 (WoS: Q2, IF – 4.905; Scopus: Q1, CiteScore – 7.8; SJR – 1.955).

4. Low glucocorticoids in stress-related disorders: the role of inflammation / A. Sarapultsev, P. Sarapultsev, E. Dremencov, *M. Komelkova*, O. Tseilikman, V. Tseilikman // *Stress*. 2020; 1-11. doi: 10.1080/10253890.2020.1766020 (WoS: Q3, IF – 3.493, Scopus: Q2, CiteScore – 4.8; SJR – 1.028).

5. Offensive Behavior, Striatal Glutamate Metabolites, and Limbic-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress in Chronic Anxiety / E. Ullmann, G. Chrousos, S.W. Perry, M.L. Wong, J. Licinio, S.R. Bornstein, O. Tseilikman, *M. Komelkova*, M.S. Lapshin, M. Vasilyeva, E. Zavjalov, O. Shevelev, N. Khotskin, G. Koncevaya, A.S. Khotskina, M. Moshkin, O. Cherkasova, A. Sarapultsev, R. Ibragimov, I. Kritsky, J.M. Fegert,

V. Tseilikman, R. Yehuda // *Int J Mol Sci.* 2020. Oct 9; 21(20): 7440. doi: 10.3390/ijms21207440 (Scopus: Q1, CiteScore – 6.0; SJR – 1.455).

6. Уровень тревожности и содержание нейрометаболитов в гиппокампе и амигдале крыс после завершения хронического предаторного стресса / О.Б. Шевелев, В.Э. Цейликман, Н.В. Хоцкин, А.С. Хоцкина, Г.В. Концевая, М.С. Лапшин, М.П. Мошкин, *М.В. Комелькова*, И.В. Фекличева, О.Б. Цейликман, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, Е.Л. Завьялов // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2019. Т. 23, № 5. С. 582-587. doi: 10.18699/VJ19.528 (ИФ РИНЦ – 1.020, Scopus: Q4, CiteScoreScopus – 1.0; SJR – 0.188).

7. Chronic predator scent stress alters serotonin and dopamine levels in the rat thalamus and hypothalamus, respectively. / E. Dremencov, M. Lapshin, *M. Komelkova*, A. Alliluev, O. Tseilikman, M. Karpenko, N. Pestereva, E. Manukhina, H.F. Downey, V. Tseilikman // *Gen Physiol Biophys.* 2019. Mar; 38 (2): 187-190. doi:10.4149/gpb_2019003 (WoS: Q4, IF – 1.512; Scopus: Q3, CiteScore – 2.2; SJR – 0.376).

8. From allostatic load to allostatic state-an endogenous sympathetic strategy to deal with chronic anxiety and stress? / E. Ullmann, S.W. Perry, J. Licinio, M.L. Wong, E. Dremencov, E.L. Zavjalov, O.B. Shevelev, N.V. Khotskin, G.V. Koncevaya, A.S. Khotshkina, M.P. Moshkin, M.S. Lapshin, *M.V. Komelkova*, I.V. Feklicheva, O.B. Tseilikman, O.P. Cherkasova, K.S. Bhui, E. Jones, C. Kirschbaum, S.R. Bornstein, V. Tseilikman // *Front Behav Neurosci.* 2019 Mar 21; 13:47. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00047 (WoS: Q1, IF – 3.558; Scopus: Q1 CiteScore – 4.7; SJR – 1.260).

9. Posttraumatic stress disorder disturbs coronary tone and its regulatory mechanisms / S.S. Lazuko, O.P. Kuzhel, L.E. Belyaeva, E.B. Manukhina, H.F. Downey, O.B. Tseilikman, *M.V. Komelkova*, V.E. Tseilikman // *Cell Mol Neurobiol.* 2018 Jan; 38(1): 209-217. doi: 10.1007/s10571-018-0619-0 (WoS: Q2, IF – 5.046, Scopus: Q1, CiteScore – 7.4; SJR – 1.255).

10. Магнитно-резонансная спектроскопия нейрометаболитов гиппокампа и стриатума при синдроме посттравматических стрессорных расстройств / В.Э. Цейликман, О.Б. Шевелев, Н.В. Хоцкин, А.С. Доценко, Г.В. Концевая, М.С. Лапшин, М.П. Мошкин, *М.В. Комелькова*, И.В. Фекличева, О.Б. Цейликман, И.В. Дременков, Е.Л. Завьялов // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21, № 7. С. 783-787 (ИФ РИНЦ – 1.020, Scopus: Q4, CiteScore – 1.0; SJR – 0.188).

11. Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами / М.В. Кондашевская, В.Э. Цейликман, Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, А.В. Алилуев, М.В. Васильева, А.С. Курганов, Н.В. Мальцева, О.Б. Цейликман, *М.В. Комелькова*, М.С. Лапшин, Е.А. Самойлов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. Т.103, № 7. С. 808-818. (ИФ РИНЦ – 0.419).

12. Behavioral activity and some markers of posttraumatic stress disorder among serotonergic system indicators and glucocorticoid metabolizing enzymes in rats with different duration of hexenal sleep / О.В. Tseylikman, M.S. Lapshin, D.A. Kozochkin, *M.V. Komel'kova*, O.V. Kuzina, S.V. Golodniy, S.S. Lazuko, V.E. Tseylikman // Bull Exp Biol Med. 2016. Aug. 161 (4): 456-9 (ИФ РИНЦ – 0.694; Scopus: Q4, CiteScore – 1.5; SJR – 0.288).

13. Duration of hexobarbital-induced sleep and monoamine oxidase activities in rat brain: Focus on the behavioral activity and on the free-radical oxidation / V.E. Tseilikman, D.A. Kozochkin, E.B. Manukhina, H.F. Downey, O.B. Tseilikman, M.E. Misharina, A.A. Nikitina, *M.V. Komelkova*, M.S. Lapshin, M.V. Kondashevskaya, S.S. Lazuko, O.V. Kusina, M.V. Sahabutdinov // Gen Physiol Biophys. 2016. Apr. 35 (2): 175-83. doi: 10.4149/gpb_2015039 (Scopus: Q4, CiteScore – 2.2; SJR – 0.376).

14. Predicting anxiety responses to halogenated glucocorticoid drugs using the hexobarbital sleep time test / О.В. Tseilikman, D.A. Kozochkin, E.B. Manukhina, H.F. Downey, M.E. Misharina, *M.V. Komelkova*, A.A. Nikitina,

S.V. Golodnii, M.A. Dodohova, V.E. Tseilikman // Stress. 2016. Jul. 19 (4). 390-4. doi: 10.4149/gpb_2015039 (WoS: Q3, IF – 3.493, Scopus: Q2, CiteScore – 4.8; SJR – 1.028).

На диссертацию и автореферат поступило 5 положительных отзыва, которые не содержат вопросов и замечаний. Отзывы поступили от **Кубышкина Анатолия Владимировича**, д.м.н., профессора, проректора по научной деятельности, заведующего кафедрой общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь), **Салмаси Жеана Мустафаевича**, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва), **Сашенкова Сергея Львовича**, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой нормальной физиологии имени академика Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск), **Фаршатовой Екатерины Рафаэловны**, д.м.н., доцента, профессора кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Уфа); **Черницкого Антона Евгеньевича**, д.б.н., старшего научного сотрудника сектора болезней органов воспроизводства крупного рогатого скота отдела экспериментальной терапии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (г. Воронеж).

Во всех отзывах на автореферат указано, что диссертация Комельковой М.В. представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, которая содержит решение конкретной научной проблемы, имеющей существенное значение для развития современных представлений о патогенетических механизмах развития адаптивного и дезадаптивного ответа у животных с различной

чувствительностью к хроническому психотравматическому воздействию. По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости работа соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 25.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 № 748... ред. от 20.03.2021), а диссертант достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о присуждении учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748... ред. от 20.03.2021):

– официальные оппоненты – (д.м.н., доцент Давыдова Е.В., д.м.н. Оникиенко С.Б., д.м.н., проф. Фролов Б.А.) – ученые, компетентные в медицинской и биологической отраслях науки, фундаментальной физиологии и патофизиологии, имеющие публикации по проблемам патологической физиологии, в частности, по вопросам исследования стресса, и давшие свое согласие быть официальными оппонентами;

– ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург) – широко известна своими достижениями в области патологической и нормальной физиологии, способна определить научную и практическую значимость диссертации, имеет публикации, соответствующие научной специальности диссертации.

Публикации д.м.н., доцента **Давыдовой Е.В.:**

1. Давыдова, Е.В. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови после изолированного перелома бедренной кости в динамике хирургического вмешательства / Е.В. Давыдова, М.В. Осиков, К.С. Абрамов // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 3. С. 597–604.

2. Особенности свободнорадикального окисления в толстом кишечнике при язвенном колите и болезни Крона / М.В. Осиков, Е.В. Давыдова,

М.С. Бойко, А.Е. Бакеева, Н.В. Кайгородцева, И.Р. Галеева // Вестник РГМУ. 2020. № 3. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.027.

3. Абрамов, К.С. Динамика уровня цитокинов при изолированном переломе бедренной кости в условиях системной озонотерапии / К.С. Абрамов, Е.В. Давыдова, М.В. Осиков // Российский иммунологический журнал. 2020. Т. 23, № 3. С. 323-328.

4. Давыдова, Е.В. Иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга: монография / Е.В. Давыдова, Д.Ш. Альтман, А.В. Зурочка; Российская академия наук, Уральское отделение. Екатеринбург, 2019. 228 с.

5. Давыдова, Е.В. Роль нарушений липидного обмена в механизмах иммунной дисрегуляции и дисфункции эндотелия при ранних формах хронической цереброваскулярной недостаточности / Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка, Д.Ш. Альтман // Медицинская иммунология. 2019. Т. 21, № 6. С. 1043-1054.

6. Давыдова, Е.В. Иммунобиохимические маркеры проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутосенсibilизации при ранних формах хронической ишемии мозга / Е.В. Давыдова, А.В. Зурочка, Д.Ш. Альтман // Российский иммунологический журнал. 2018. Т. 12 (21), № 3. С. 261-267.

Публикации д.м.н. **Оникиенко С.Б.:**

1. Свистов, С.А. Роль и место современных инновационных медицинских технологий в лечении вирусных пневмоний / А.С. Свистов, С.Б. Оникиенко // Морская медицина. 2020. Т.6, № 2. С.100-105.

2. Гибридные белки и белковые конъюгаты на основе белка теплового шока-70 (бтш70) и способы их применения (варианты) : патент на изобретение 2685867 Российская Федерация / С.Б. Оникиенко, А.Л. Ниворожкин, А.В. Земляной, М.В. Шорохов, В.И. Перегуда, В.А. Черешнев; заявл. 10.02.2016. Опубл. 23.04.2019 // Изобретения. Полезные модели. 2019. № 12.

3. Оникиенко, С.Б. Способ применения белков теплового шока-70 (бтш70) для повышения выносливости и лечения бтш70-зависимых

заболеваний (варианты): патент на изобретение RU 2654231 C2, 17.05.2018 / С.Б. Оникиенко, А.Л. Ниворожкин, А.В. Земляной; заявка № 2014102752 от 28.06.2012 // Изобретения. Полезные модели. 2018. № 5.

4. Кравцов, В.Ю. Иммуноцитохимические исследования PDL-зависимых реакций в ассоциациях лимфоцитов с комплексами злокачественных клеток / В.Ю. Кравцов, С.Б. Оникиенко, В.В. Лишенко, Е.О. Чучалин // Российский биотерапевтический журнал. 2018. Т. 17, № 5. С. 39.

5. Перспективные пути повышения эффективности иммунотерапии рака с использованием блокаторов иммунных контрольных точек / С.Б. Оникиенко [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т. 5, № 4. С. 147-148.

Публикации д.м.н., проф. **Фролова Б.А.**

1. Вялкова, А.А. Пренатальный стресс и его роль в патологии детского возраста: исторические аспекты и современное состояние вопроса (обзор литературы) / А.А. Вялкова, Б.А. Фролов, Е.В. Савельева, С.А. Чеснокова // Нефрология. 2020. Т. 24, № 3. С. 28-41.

2. Оценка антимуtagenного эффекта тритерпеноида милиацина у мышей при воздействии ионизирующего излучения / Ю.А. Сарычева, А.А. Токарева, А.А. Штиль, М.А. Колыванова, В.Н. Морозов, Т.В. Панфилова, Б.А. Фролов // Российский иммунологический журнал. 2020. Т. 23, № 2. С. 153-156.

3. Вялкова, А.А. Пренатальный стресс и патология почек у детей / А.А. Вялкова, Б.А. Фролов, С.А. Чеснокова, Е.В. Азарова // Лечение и профилактика. 2020. Т. 10, № 4. С. 89-94.

4. Тритерпеноид милиацин как протектор хромосомных aberrаций, индуцированных циклофосфаном в клетках костного мозга мышей / Ю.А. Сарычева, А.А. Токарева, Т.В. Панфилова, А.Д. Железнова, Б.А. Фролов // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13, № 2-1. С. 527-529.

5. Сравнительная оценка влияния иммуномодуляторов на развитие экспериментальной синегнойной инфекции / А.И. Смолягин, Б.А. Фролов, Ю.В. Филиппова, Т.В. Панфилова, А.Д. Железнова, Е.В. Ермолина,

Ю.А. Сарычева, А.А. Токарева // Российский иммунологический журнал. 2018. Т. 12 (21), № 3. С. 434-438.

6. Тритерпеноид милиацин как средство эффективного воздействия на бактериальную кишечную инфекцию / Б.А. Фролов, А.И. Смолягин, И.Н. Чайникова, Ю.В. Филиппова, Т.В. Панфилова, А.Д. Железнова, Е.В. Ермолина, Ю.А. Сарычева // Российский иммунологический журнал. 2018. Т. 12(21). № 3. С. 466-470.

Публикации ведущей организации:

1. The implications of histamine metabolism and signaling in renal function / A.V. Sudarikova, M.V. Fomin, D.V. Platovskaya, I.A. Yankelevich // *Physiol Report*. 2021. Apr; 9 (8): e14845. doi: 10.14814/phy2.14845.

2. Корнева, Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение / Е.А. Корнева // *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (3): 405-418.

2. Стресс-индуцированное повышение экспрессии генов tlr2, tlr3 и tlr4 в клетках гипоталамуса / И.А. Янкелевич, М.В. Шустов, Ю.С. Мартышкина, Т.А. Филатенкова // *Медицинский академический журнал*. 2020. Т. 20, № 2. С. 11-16.

3. Влияние хронического эмоционально-физического стресса на показатели нейроэндокринной и иммунной систем / И.А. Янкелевич, Т.А. Филатенкова, М.В. Шустов // *Медицинский академический журнал*. 2019. Т. 19, № 1. С. 85-90.

4. Авалиани, Т.В. Биоакустическое прекондиционирование тяжелой психогенной травмы / Т.В. Авалиани, А.В. Быкова, Н.Н. Ключева, Н.К. Апраксина, С.Г. Цикунов // *Медицинский академический журнал*. 2018. 18 (2): 43–47.

7. Alekseeva, T.M. Impact of autoimmune comorbidity on fatigue, sleepiness and mood in myasthenia gravis / T.M. Alekseeva, O.A. Kreis, Y.V. Gavrilov, P.O. Valko, K.P. Weber, Y. Valko // *J Neurol*. 2019. Aug; 266 (8): 2027-2034.

8. Correction of stress-induced hormonal changes by the ril-2 medication in experimental traumatic brain injury / E.E. Fomicheva, S.N. Shanin, T.A. Filatenkova, N.B. Serebryanaya // Medical Academic Journal. 2019. Т. 19, № S. С. 199-200.

5. Темирханова, К.Т. Психологические особенности мальчиков и юношей, матери которых пережили витальный стресс под воздействием высокого риска террористической угрозы / К.Т. Темирханова, С.Г. Цикунов, В.Я. Апчел, Е.Д. Пятибрат, А.О. Пятибрат, А.Б. Шангин // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. 4 (60): 46–49.

6. Якушина, Н.Д. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия / Н.Д. Якушина, И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, А.Г. Пшеничная, Е.Р. Бычков, С.Г. Цикунов, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. 15 (3): 28–37.

9. Korneva, E.A. Effects of Restraint Stress on Lipopolysaccharide-Induced Reactions of Orexinergic System / E.A. Korneva, S.V. Perekrest, K.Z. Shainidze, N.S. Novikova, V.A. Pugach, A.A. Nasredinova // Advances in neuroimmune biology. 2017. 6: 131–138.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана научная концепция о механизмах чувствительности и резистентности к действию стрессора, базирующаяся на анализе нейроэтологических, биохимических, иммунологических (иммуноферментный метод) и гистологических исследованиях, которая позволяет установить роль фенотипов устойчивости и восприимчивости в развитии отсроченных дистрессорных состояний в ответ на хроническое психотравматическое воздействие;

- предложена оригинальная научная гипотеза о взаимосвязи между механизмами развития гипокортикостероидемии и формированием

поведенческих и метаболических изменений в отдаленный период после завершения эпизодов хронического психотравматического стресса;

- доказана перспективность использования полученных экспериментальных данных для разработки методов прогнозирования и коррекции отсроченных дистрессорных состояний у человека, возникающих в ответ на хроническое психотравматическое воздействие;

- введены новые принципы деления животных по устойчивости к хроническому психотравмирующему воздействию (ХПВ).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказано положение о патогенетических особенностях отсроченных дистрессорных реакций у животных чувствительного и резистентного фенотипа в ответ на хроническое психотравмирующее воздействие (ХПВ);

- применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих нейроэтологических, биохимических, иммунологических, гистологических и статистических методов исследования;

- изложены факты, свидетельствующие о способности животных резистентного фенотипа восстанавливаться после хронического психотравматического воздействия, и, напротив, факты, свидетельствующие о развитии дистрессорных состояний у животных чувствительного фенотипа;

- в результате деления животных на чувствительный и резистентный фенотипы раскрыты противоречия экспериментальных исследований, выполненных на общей выборке;

- изучена взаимосвязь между скоростью микросомального окисления, типом метаболизма глюкокортикоидов, используемой копинг-стратегией и особенностями нейрометаболического профиля в различных отделах головного мозга до и в отдаленный период после завершения эпизодов психотравмирующего события;

- проведена модернизация существующих методов оценки механизмов чувствительности и резистентности к хроническому психотравмирующему воздействию (ХПВ).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены:

- образовательные технологии, основанные на результатах исследования, в учебный процесс кафедры общей и клинической патологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет» и кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»;

- методика анализа поведенческого, нейроэндокринного и метаболического профилей животных, чувствительных и резистентных к хроническому психотравмирующему воздействию в научно-исследовательскую деятельность лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, лаборатории иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН; лаборатории перспективных исследований молекулярных механизмов стресса и лаборатории молекулярно-генетических исследований здоровья и развития человека ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»;

- получен патент на изобретение № 2746901 «Способ моделирования посттравматического стрессового расстройства у лабораторных крыс» (2020 г.);

- определены пределы и перспективы использования полученных результатов в работе научно-исследовательских лабораторий, изучающих и анализирующих механизмы развития постстрессорных состояний, для разработки методов прогнозирования и коррекции отсроченных дистрессорных состояний, возникающих в ответ на хроническое психотравматическое воздействие;

- создана система практических рекомендаций, которая может быть использована при разработке новых подходов, к превентивной коррекции и своевременному купированию дистресс-синдрома;

- представлена комплексная методология определения фенотипической принадлежности животных к хроническому психотравматическому воздействию для дальнейшего совершенствования исследований, направленных на изучение и анализ молекулярных механизмов чувствительности и резистентности организмов к хроническому психотравматическому воздействию (в том числе человека).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием достаточного числа экспериментальных животных, обработка данных осуществлена с помощью современных статистических программ, что обеспечивает воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

- теория построена на известных проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными о механизмах развития посттравматического стрессорного расстройства;

- идея базируется на результатах анализа литературных данных о наличии особенностей реакции чувствительного и резистентного фенотипа к действию стрессоров;

- использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

- установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, а также сопоставимость научных положений, выводов и практических рекомендаций с данными, опубликованными в независимых литературных источниках;

- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и измерения.

Личный вклад соискателя состоит в:

в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: постановке научной проблемы и формулировке рабочей гипотезы, разработке дизайна эксперимента, выборе методов исследования, научно-информационном поиске, анализе и обобщении данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализе и интерпретации полученных экспериментальных данных, статистической обработке, подготовке научных публикаций и апробации результатов исследования, внедрении результатов диссертационной работы в научно-исследовательскую деятельность и учебно-образовательную практику, написании и оформлении рукописи.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствие критерию внутреннего единства подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

В ходе защиты диссертации принципиальных критических замечаний высказано не было, было сделано предложение о написании монографии по материалам диссертационной работы и расширению дальнейших исследований.

На заседании 30 марта 2022 года диссертационный совет Д 004.027.02 принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы, имеющей важное, социально-экономическое значение, а также новые научно обоснованные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие научной специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 согласно новой Номенклатуре научных специальностей), заключающейся в исследовании механизмов устойчивости и восприимчивости к хроническому

психотравматическому воздействию в отдаленный период после его завершения, и как следствие в развитие страны, присудить Комельковой Марии Владимировне ученую степень доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

При проведении процедуры тайного голосования, с использованием информационной системы электронного голосования КРИПТОВЕЧЕ, диссертационный совет Д 004.027.02, в количестве 17 человек, из них 8 докторов по специальности рассматриваемой диссертации 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, биологические науки (3 доктора медицинских наук, 5 докторов биологических наук), участвовавших в заседании (13 – очно, 4 – в интерактивном удаленном режиме), из 21 человека, входящих в состав диссертационного совета, проголосовали:

«за» присуждение учёной степени доктора биологических наук Комельковой Марии Владимировне - 17, «против» - 0.

Председатель заседания Совета Д 004.027.02
член-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ



Б.Г. Юшков

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02,
д.м.н., проф., ЗДН РФ



И.А. Тузанкина

01 апреля 2022 года