

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу Абрамовой Анастасии Юрьевны «Болевая чувствительность у крыс при экспериментальном стрессе в условиях иммунной модуляции», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология

### **Актуальность исследования**

Изучение боли – одна из наиболее актуальных проблем современной медико-биологической науки. В первую очередь, это связано с тем, что боль является интегративной многокомпонентной реакцией организма на повреждающее воздействие, а ее возникновение может быть обусловлено целым рядом этиологических факторов. Одним из современных подходов к изучению патофизиологии болевых синдромов является исследование участия иммунной системы в механизмах ноцицепции. Следует подчеркнуть, что одной из причин формирования такого подхода послужило отсутствие универсальной патогенетической терапии хронических болевых синдромов.

Изменения иммунного статуса организма, влияющие на формирование болевых реакций, могут быть обусловлены различного рода дисфункциями, в том числе, возникающими при стрессорных нагрузках. Их возникновение у млекопитающих во многом связано с нарушениями нейроиммунной регуляции физиологических процессов.

В работе А.Ю. Абрамовой основой для концептуального подхода к изучению иммунозависимых механизмов ноцицепции у животных при стрессорных нагрузках является подавление или активация иммунных реакций и изучение показателей иммунного ответа на молекулярном и органном уровне.

### **Научная новизна исследования**

На основании выполненных исследований А.Ю. Абрамовой разработана новая научная идея, обогащающая представления о системной регуляции физиологических функций у млекопитающих в разных условиях

жизнедеятельности. Предложена оригинальная научная гипотеза о том, что взаимосвязь между компонентами интегративной болевой реакции определяется направленностью иммунных процессов, обеспечивающих поддержание гомеостаза организма. Получены приоритетные данные о роли нейроиммунных взаимодействий в механизмах формирования болевой чувствительности при активации или подавлении иммунных реакций в условиях отрицательной эмоциогенной нагрузки. Установлено, что иммуномодуляция путем антигенного воздействия или блокады рецепторов врожденного иммунного ответа оказывает специфическое влияние на стресс-индуцированные изменения параметров ноцицепции и иммунных показателей.

#### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Достоверность полученных А.Ю. Абрамовой результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством экспериментальных животных, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения и выводы подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и на рисунках. Обработка результатов проведена с использованием современных средств и методов обработки информации, статистического анализа данных.

По материалам диссертационной работы опубликовано 38 научных работ, отражающих основное содержание исследований; из них – 16 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для защиты диссертаций, из них – 8 статей в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science.

#### **Практическая и теоретическая значимость работы**

Результаты выполненной автором экспериментальной работы, включающей в себя комплексный анализ ноцицептивных и

иммунологических параметров в динамике формирования отрицательных эмоциональных состояний, могут быть использованы в *клинической практике* при разработке новых подходов к фармакологической коррекции стресс-индуцированных изменений болевой чувствительности с применением иммуноактивных соединений.

Теоретическое значение работы А.Ю. Абрамовой определяется расширением знаний об иммунных механизмах реализации ноцицептивных реакций у млекопитающих в динамике после отрицательной эмоциогенной нагрузки. Представлены новые доказательства, указывающие на роль иммуноактивных соединений – липополисахарида и ингибитора Толл-подобных рецепторов – в системной организации физиологических функций и регуляции болевой чувствительности при стрессорных воздействиях. Выявлены специфические взаимосвязи между иммунологическими и ноцицептивными показателями в разные временные периоды после острой стрессорной нагрузки при иммуномодуляции путем антигенного воздействия и блокаде рецепторов врожденного иммунного ответа. Материалы исследования автора целесообразно использовать в курсе преподавания нормальной физиологии, патологической физиологии, неврологии и иммунологии.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 270 страницах печатного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 26 рисунками. Работа включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы». Список литературы содержит 358 источников, из них 98 отечественных и 260 зарубежных.

## Общая характеристика работы

Во *Введении* показана актуальность выбранной темы, представлена цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая ценность работы. «*Обзор литературы*» изложен на 53 страницах и включает в себя подробные современные сведения о физиологии боли и стресса, об иммунных механизмах стрессорного ответа и ноцицептивных реакций. Особое внимание автором уделяется описанию роли Толл-подобных рецепторов в механизмах формирования болевых и стрессорных реакций; липополисахаридам, как специфическим лигандам Толл-подобных рецепторов и цитокинам – как факторам нейроиммунной регуляции в механизмах боли и стресса. В главе «*Материалы и методы*» автор наглядно показывает дизайн экспериментов – отдельно для каждой серии проведенных опытов; подробно представляет модель стрессорного воздействия; описывает алгоритмы регистрации ноцицептивных показателей и оценки состояния иммунокомпетентных органов; представляет протоколы иммунных анализов содержания цитокинов в сыворотке крови животных; дает подробное описание гистологического исследования срезов головного мозга крыс. *Статистический анализ* данных подробно изложен и полностью соответствует методам и подходам статистической обработки данных в современной медико-биологической науке. *Результаты исследования* иллюстрированы рисунками и таблицами, структура этого раздела работы автора четкая и логичная, после каждого подраздела дается краткое обобщение анализа полученных данных. В главе «*Обсуждение результатов*» автором достаточно полно и корректно сопоставлены и обобщены полученные результаты экспериментальных исследований. Применение методов многомерной статистики (в том числе, корреляционного анализа) позволило автору установить значимость применения иммуноактивных соединений в изучении системных механизмов формирования болевых реакций у млекопитающих в условиях острой стрессорной нагрузки. В *Заключении* автор излагает основные концептуальные аспекты работы и

приводит аргументированные доводы для подтверждения актуальности и значимости проведенных исследований. *Выводы* резюмируют полученные данные, точно отражают поставленные в работе задачи, являются обоснованными и достоверными. *Список литературы* соответствует ГОСТ, тщательно выверен и содержит 358 источников, из них 98 отечественных и 260 зарубежных.

### **Замечания по диссертации**

Принципиальных замечаний по диссертации нет, есть несколько пожеланий, характер которых не влияет на общую *положительную* оценку оцениваемой работы.

1. Обзор литературы чрезвычайно подробный, помимо большого числа современных данных, дано описание исторических предпосылок к изучению боли и стресса. Возможно, этот ракурс не является обязательным для общего представления о значимости и актуальности работы.
2. В списке литературы преобладают работы зарубежных авторов. Хотелось бы, чтобы в дальнейшем автор чаще обращался к работе отечественных исследователей.

### **Заключение**

Диссертационная работа Абрамовой Анастасии Юрьевны «Болевая чувствительность у крыс при экспериментальном стрессе в условиях иммунной модуляции», научный консультант – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. С.С. Перцов, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи – определению роли нейроиммунных взаимодействий в реализации ноцицептивной чувствительности у животных при активации или подавлении иммунных реакций в условиях отрицательной эмоциогенной нагрузки. Совокупность

полученных данных и их анализ можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективных и актуальных направлений в физиологии.

По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 01.10.2018г. № 1168, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Абрамова Анастасия Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Заведующий лабораторией общей и перинатальной нейроиммунопатологии,  
директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук

Морозов Сергей Георгиевич

Адрес: 125315 г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. Телефон: (499) 1510421  
e-mail: niiorp@mail.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Подпись чл.-корр. РАН Морозова С.Г. заверяю,

и.о. ученого секретаря ФГБНУ «НИИОП» д.б.н. Н.А. Крупина

07 октября 2020 г.

