

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Козлова Ивана Генриховича на диссертационную работу Алексеевой Ирины Владимировны «Физиологические показатели у крыс в динамике постстрессорного периода в условиях изменения иммунного статуса при действии липополисахарида», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Человек постоянно находится под воздействием стрессорных факторов различной природы: социальных, экономических, физических и других. В связи с этим актуальность изучения последствий стрессорных нагрузок на организм человека совершенно очевидна. Исследования в этой области на протяжении нескольких десятилетия проводятся в НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина. Представленная диссертационная работа посвящена экспериментальному изучению характера изменений болевой чувствительности, интенсивности метаболизма, уровня цитокинов в крови и состояния органов-маркеров стресса при отрицательном эмоциогенном воздействии в условиях изменения иммунного статуса путем внутрибрюшинного введения липополисахарида. Известно, что стресс оказывает модулирующее влияние как на болевую чувствительность, так и на функциональную активность иммунной системы. В литературе имеются сведения, указывающие на роль иммунных механизмов в формировании адаптивных реакций организма к стрессорным воздействиям. Несмотря на значительный интерес к изучению нейроиммунных взаимодействий, лежащих в основе развития компенсаторных реакций у млекопитающих на отрицательные эмоциогенные нагрузки, многие вопросы в этой области остаются открытыми. Мало изучена специфика изменений физиологических показателей на разных временных стадиях после стресса. Отсутствуют сведения о характере влияния антигенного воздействия на иммунные, поведенческие и метаболические параметры у млекопитающих в динамике постстрессорного периода. Не выявлена возможная взаимосвязь показателей ноцицептивной чувствительности, состояния органов-маркеров стресса, цитокинового профиля крови и интенсивности метаболизма после иммунной модуляции на фоне однократной длительной стрессорной нагрузки. Решению этих

вопросов и посвящено диссертационное исследование И.В. Алексеевой, которое на сегодняшний день является весьма актуальным.

Научная новизна. В диссертационной работе И.В. Алексеевой получены новые оригинальные данные, свидетельствующие о том, что введение липополисахарида предупреждает характерные изменения органов-мишеней стресса в отдаленном периоде после отрицательного эмоциогенного воздействия. Впервые выявлено, что иммунная модуляция сопровождается специфическими изменениями соотношения цитокинов в крови крыс на поздних стадиях постстрессорного периода. Это проявляется в снижении уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и увеличении концентрации противовоспалительного ИЛ-10. Установлено, что системное введение липополисахарида после эмоциогенной нагрузки предупреждает стойкое повышение интенсивности обменных процессов в поздний постстрессорный период. Получены приоритетные данные о том, что иммунная модуляция липополисахаридом приводит к специфическим изменениям корреляционных связей между физиологическими и иммунологическими показателями у крыс на определенных стадиях после однократной длительной стрессорной нагрузки. Доказано, что антигенное воздействие предупреждает стойкое, чрезмерное напряжение физиологических функций в поздний постстрессорный период. Таким образом, новизна исследования не вызывает сомнения, что отражено в выводах диссертации.

Научно-практическая значимость работы. Полученные в работе данные расширяют представления о роли нейроиммунных взаимодействий в реализации стресс-ответа после отрицательного эмоциогенного воздействия. Представленные результаты демонстрируют участие иммуноактивных соединений, а именно липополисахарида в системной организации физиологических функций в динамике после стрессорной нагрузки. Документированы сведения о четких взаимосвязях между иммунными и метаболическими показателями, болевой чувствительностью и состоянием органов-маркеров стресса, наблюдающихся при иммунной модуляции после стрессового воздействия. Результаты работы в перспективе могут быть использованы при разработке новых препаратов с иммуномодулирующими свойствами для коррекции стресс-индуцированных нарушений физиологических функций. Материалы исследования могут быть включены в курс преподавания нормальной и патологической физиологии, иммунологии и неврологии.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертации. В диссертационном исследовании представлен большой объем экспериментальных данных, позволяющий оценить влияние эмоциогенного воздействия с последующим введением липополисахарида на органы-мишени стресса, некоторые показатели цитокинового профиля крови, болевую чувствительность и интенсивность метаболизма. Числовые данные обработаны с применением адекватных статистических методов. Выводы логично вытекают из полученных результатов, соответствуют цели и поставленным задачам. Основные результаты исследования представлены на российских и международных конференциях и опубликованы в 11 научных статьях, из них – 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science.

Оценка содержания исследования и полученных результатов. Диссертация И.В. Алексеевой построена по традиционному плану и состоит из введения, глав 1-3, обсуждения полученных результатов, выводов, списка сокращений и списка литературы. Глава 1 посвящена обзору литературы по теме работы, глава 2 содержит описание материалов и методов исследования, глава 3 включает результаты собственных исследований. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 рисунками и 13 таблицами. Библиографический указатель включает 329 источников, из них 87 отечественных и 242 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, определяет цель и задачи работы, формулирует ее научную новизну и практическую значимость. Выдвинутые цель и задачи исследования, как и положения, выносимые на защиту, отражают суть проделанной работы.

Глава 1, посвященная обзору литературы по теме исследования, состоит из пяти разделов, в которых рассмотрены данные по следующим вопросам: стресс и его последствия; иммунные процессы при формировании ответа организма на стрессорные воздействия; механизмы развития боли; роль нейроиммунных взаимодействий в развитии стресс-индуцированных нарушений; механизмы и особенности действия липополисахарида. В целом проведенный анализ литературы представляет несомненный интерес. С разных позиций освещены проблемы в изучении изменений физиологических показателей при стрессорных воздействиях. Показано наличие различных подходов к изучению нейроиммуноэндокринных взаимодействий при стрессорных нагрузках. В заключении автор

резюмирует представленную в главе информацию, которая дает представление о современном состоянии проблемы и позволяет обосновать актуальность проведенного исследования. В главе 2 «Материалы и методы исследования» автор дает подробное описание примененных в работе методов определения болевой чувствительности, метаболических показателей, уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс и состояния органов-маркеров стресса. Для обработки полученных данных соискателем применены адекватные методы статистического анализа, позволившие получить достоверные результаты. В целом, проведен большой объем исследований на современном методологическом и методическом уровнях, что и позволило И.В. Алексеевой решить сформулированные задачи в рамках поставленной цели исследования. В главе 3 приведены результаты собственных исследований. В первом разделе рассмотрено влияние 24-часовой иммобилизации с последующим введением липополисахарида на состояние органов-маркеров стресса в различные сроки после отрицательной эмоциогенной нагрузки. Показано, что внутрибрюшинное введение липополисахарида после стрессорного воздействия предупреждает инволюцию тимуса и гипертрофию надпочечников в поздние сроки после 24-часовой иммобилизации. Во втором разделе изучено влияние иммунной модуляции после стрессорной нагрузки на ноцицептивную чувствительность. Было выявлено, что внутрибрюшинное введение липополисахарида не приводит к изменению болевой чувствительности на всех стадиях постстрессорного периода. В третьем разделе было рассмотрено воздействие 24-часовой иммобилизации с последующим введением липополисахарида на содержание цитокинов в сыворотке крови крыс в различные сроки после стрессорной нагрузки. Было выявлено, что внутрибрюшинное введение липополисахарида после отрицательной эмоциогенной нагрузки практически не оказывает влияния на стресс-индуцированные изменения показателей цитокинового профиля крови, кроме содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и противовоспалительного фактора ИЛ-10. В поздний постстрессорный период обнаружено, что антигенное воздействие сопровождается снижением концентрации ИЛ-1 β и увеличением содержания ИЛ-10 в периферической крови. В четвертом разделе рассмотрено влияние однократной длительной стрессорной нагрузки с последующей иммунной модуляцией на характер изменений показателей интенсивности обмена

веществ в различные периоды после воздействия. Показано, что внутрибрюшинное введение липополисахарида не влияет на стресс-индуцированную активацию обменных процессов на ранних стадиях наблюдений, но предупреждает стойкое повышение интенсивности метаболизма в отдаленный постстрессорный период. В пятом разделе собственных исследований представлены результаты по корреляционному анализу органов-маркеров стресса, ноцицептивных порогов, уровня цитокинов в крови и показателей метаболизма у животных в разные периоды после острой стрессорной нагрузки с последующим введением липополисахарида. Показано, что наибольшее число корреляционных взаимосвязей между физиологическими показателями после антигенного воздействия было выявлено на самых ранних стадиях постстрессорного периода (через 3 часа), а на 1-е сутки только между показателями цитокинового профиля крови. Поздний постстрессорный период характеризовался отсутствием таких взаимосвязей. В разделе «Обсуждение результатов» автор кратко резюмировал основные результаты диссертационного исследования. Полученные результаты обсуждаются с привлечением имеющихся литературных данных.

Личный вклад автора в проведенное исследование несомненен. Обоснованность и достоверность выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием современных физиологических и патофизиологических подходов, адекватных поставленным задачам, статистической обработкой полученных результатов. Выводы диссертации аргументированы, соответствуют полученным данным, целям и задачам исследования. Автореферат отражает текст диссертации и ее основные положения.

Замечания. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы: 1. Почему для исследования были выбраны именно эти цитокины? 2. В главе «Обсуждение результатов» при описании корреляций Вы говорите о взаимосвязи физиологических и иммунных параметров. Но разве иммунные параметры не относятся к физиологическим?

Заключение. Диссертационная работа Ирины Владимировны Алексеевой «Физиологические показатели у крыс в динамике постстрессорного периода в условиях изменения иммунного статуса при действии липополисахарида», представленная на соискание ученой степени

кандидата биологических наук по специальности физиология – 03.03.01, является самостоятельно выполненной и завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи по выявлению особенностей взаимодействия иммунных, ноцицептивных и метаболических механизмов у крыс в процессах адаптации к стрессорным нагрузкам.

По своей научной и практической значимости, методическому уровню, новизне полученных результатов диссертационная работа 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 кандидата биологических наук, а ее автор Алексеева И.В. заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.03.01 – физиология.

Зав. лабораторией экспериментальной
и клинической фармакологии НМИЦ
Детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Д. Рогачева
Минздрава РФ, д.м.н., профессор

И.Г. Козлов

03 августа 2020г.

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России
ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997
+7 495 287 65 88, info@fnkc.ru

Подпись д.м.н., профессора И.Г. Козлова заверяю:

Ученый секретарь НМИЦ
Детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Д. Рогачева
Минздрава РФ, д.м.н., профессор



Е.А. Спиридонова