

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Чехлова Виктора Викторовича «Динамика ноцицептивной чувствительности и цитокинового профиля крови у крыс в условиях однократных и повторных стрессорных воздействий», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Актуальность темы диссертационного исследования. Современная жизнь требует постоянной адаптации человека к влиянию различных быстро изменяющихся стрессорных воздействий, связанных с постоянно меняющимися социальными, экологическими и технологическими условиями жизни. В связи с этим актуальность изучения стрессорных воздействий на организм человека в настоящее время очевидна. Проблема стресса и его влияния на организм многие десятилетия изучается в НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина. Настоящее диссертационное исследование посвящено изучению влияния в эксперименте стрессорных воздействий на ноцицептивную чувствительность и уровень цитокинов, медиаторов межклеточных взаимодействий в сыворотке крови у крыс, с различными поведенческими характеристиками. Проблема боли из-за большой распространенности и многообразия форм является настолько важной и значимой в настоящее время, что ведутся широкомасштабные исследования во всем мире по исследованию системных и молекулярно-клеточных механизмов боли и поиску новых средств борьбы с ней. В литературе имеются многочисленные работы, посвященные болевой чувствительности и стрессу. Несмотря на значительный интерес к исследованию механизмов, лежащих в основе изменений болевой чувствительности при стрессорных воздействиях, в частности отрицательных эмоциогенных нагрузках, многие вопросы в этой области остаются недостаточно изученными. Мало изучена специфика изменений ноцицептивного ответа в постстрессорном периоде у животных с разной чувствительностью к стрессу. Возможная взаимосвязь изменений восприятия боли и ее эмоциональной оценки с изменениями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при однократных или многократных стрессорных нагрузках у животных, характеризующихся различным типом поведения, также остается не достаточно исследованной. Решению этих вопросов и посвящено диссертационное исследование В.В.Чехлова, что на сегодняшний день является своевременным и актуальным.

Научная новизна. В диссертационной работе В.В.Чехлова получены новые оригинальные данные, свидетельствующие что острые и хронические стрессорные нагрузки, приводят к специфическим изменениям ноцицептивной чувствительности животных в разные временные периоды исследования после стрессорных воздействий. Впервые выявлены специфические изменения характера и числа корреляционных взаимосвязей между показателями ноцицепции и уровня цитокинов крови на определенных стадиях постстрессорного периода после острого эмоциогенного воздействия, а также в динамике хронического стресса у крыс с разными характеристиками поведения.

Впервые установлено, что направленность стресс-индуцированных изменений уровня цитокинов в крови крыс зависит от их исходных показателей поведения, а также от частоты предъявления и силы стрессогенного фактора. Показано, что в отличие от «активных» животных, «пассивные» особи характеризуются выраженными нарушениями цитокинового профиля крови после однократной длительной стрессорной нагрузки на модели 24-ч иммобилизации. Это проявляется в уменьшении содержания большинства цитокинов, наиболее значимом на ранних стадиях постстрессорного периода. Специфика колебаний данных показателей выявлена и при ежедневной 4-ч иммобилизации на протяжении 8 суток. У пассивных крыс уже после 1-го сеанса иммобилизации наблюдается снижение уровня про-(ИЛ-1 α и ИЛ-2) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10). Изменения цитокинового профиля крови у активных и особенно у пассивных особей более выражены к 8-м суткам стрессорных воздействий, чем на 1-е и 3-и сутки исследования.

Новизна исследований не вызывает сомнений и отражена в выводах диссертации.

Научно-практическая значимость работы. Полученные в настоящем исследовании результаты расширяют знания о влиянии острого и хронического стресса на болевую чувствительность у животных с различными поведенческими характеристиками и раскрывают роль нейроиммунных взаимодействий, а именно ряда цитокинов в регуляции ноцицептивной чувствительности при стрессорных воздействиях. Полученные результаты могут в дальнейшем быть использованы для создания новых препаратов против боли на основе цитокинов. 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 представлено большое количество экспериментальных данных, позволяющих охарактеризовать разносторонние эффекты стрессорных воздействий на ноцицептивную чувствительность и ряд провоспалительных, противовоспалительных цитокинов. Данные обработаны с применением современных адекватных статистических методов. Выводы и практические результаты логично вытекают из полученных результатов, соответствуют цели и поставленным задачам. Основные результаты исследования представлены на российских и международных конференциях и опубликованы в 20 научных работах, из них в 5 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также в 3 статьях в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science.

Оценка содержания исследования и полученных результатов. Диссертация В.В.Чехлова построена по традиционному плану и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы. Глава 1 посвящена обзору литературы по теме исследования; глава 2 содержит описание материалов и методов исследования, глава 3 включает результаты собственных исследований. Работа изложена на 179 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 рисунками и 22 таблицами. Библиографический указатель включает 268 источников, из них 98 отечественных и 170 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 трех разделов, в которых приведен анализ данных литературы по проблеме стресса, его воздействию на организм, механизмам развития боли и роли цитокинов в развитии стрессорных повреждений и восприятии болевых воздействий. В целом проведенный анализ литературы представляет несомненный интерес. С разных позиций освещены проблемы в изучении ноцицепции при стрессорных воздействиях. Показано наличие различных подходов к изучению нейроиммунных взаимодействий в системных механизмах эмоционального стресса и ноцицепции. 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 поведенческих тестов и методов определения болевой чувствительности и уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови животных. 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 В.В.Чехлову решить сформулированные задачи в рамках поставленной цели исследования. В главе 3 приведены результаты собственных исследований. В первом разделе рассмотрено влияние 24-часового иммобилизационного стресса на болевую чувствительность у крыс с различными поведенческими характеристиками в различные сроки после стрессорного воздействия. Показано, что у «активных» крыс на протяжении 8 суток после стресса усиливается восприятие болевой чувствительности, в то время как у «пассивных» животных наблюдается ее ослабление в ранние и поздние сроки наблюдения. У этих крыс также наблюдается подавление эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности на 7-8 сутки после 24-часового иммобилизационного стресса. У «пассивных» крыс выявлено выраженное снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-5, ИЛ-6, ИФН- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в сыворотке крови на всех сроках наблюдения. Во втором разделе рассмотрены те же показатели только при длительном 8-дневном 4-часовом хроническом стрессе. Многократные стрессорные воздействия у крыс сопровождаются, в целом, усилением восприятия боли. Изменения эмоционального компонента ноцицептивной чувствительности после повторных стрессорных нагрузок, проявляющиеся в первоначальном усилении с последующим ослаблением этого компонента, наиболее выражены у «пассивных» животных по сравнению с активными особями. После 8-дневного хронического стресса обнаружены разнонаправленные изменения уровня провоспалительных цитокинов (снижение – ИЛ-2 и ИЛ-5, увеличение – ИЛ-1 β и ИЛ-6), а также рост содержания противовоспалительного ИЛ-10. Колебания концентрации цитокинов крови в данных условиях более значимы у «пассивных» крыс. В третьем разделе собственных исследований представлены результаты корреляционному анализу ноцицептивных порогов и концентрации цитокинов в крови крыс с разными поведенческими характеристиками после 24-ч иммобилизационного

и 8-дневного хронического стресса. Показано, что число корреляционных взаимосвязей между показателями ноцицептивной чувствительности и уровня цитокинов в сыворотке крови после острой стрессорной нагрузки больше у «активных», а при хронической – у «пассивных» крыс. В разделе «Обсуждение результатов» автор кратко резюмирует 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. Имеются не которые погрешности в оформлении диссертации. Так, в списке литературы встречаются повторы ссылок, в разделе структура диссертации имеются отличия в тексте автореферата и диссертации.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы: 1. Почему когда Вы делите животных по поведенческим характеристикам в тесте «открытое поле» Вы наблюдаете животных только в течение 3 минут, не адаптируя их в течение какого-то времени к нахождению в поле? Какое время рекомендуется изучать двигательную активность в тесте «открытое поле» по зарубежным источникам в настоящее время? 2. Чем продиктован Ваш выбор набора цитокинов для изучения в исследовании? Какое предположительно биологическое значение имеют полученные Вами изменения в исследованных цитокинах?

Заключение. Диссертационная работа Виктора Викторовича Чехлова «Динамика ноцицептивной чувствительности и цитокинового профиля крови у крыс в условиях однократных и повторных стрессорных воздействий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности физиология 03.03.01, является самостоятельно выполненной и завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи выявления в эксперименте у

животных с различной устойчивостью к стрессорным воздействиям особенностей взаимодействия ноцицептивной и иммунной систем.

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 медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник ФГБНУ
«НИИ общей патологии и
патофизиологии» лаборатории
общей и перинатальной
нейроиммунопатологии

Давыдова Татьяна Викторовна

Адрес учреждения: 125315, Москва, Балтийская ул., д.8
Телефон: +7 499 151-17-56
ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН»
e-mail: dav-ta@yandex.ru
специальность: патологическая физиология 14.03.03

Подпись доктора медицинских наук
Давыдовой Т.В.
заверяю директор ФГБНУ «НИИ
общей патологии и патофизиологии»
член-корр. РАН



Морозов С.Г.

Число 13.03.2020