

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. Актуальность работы А.Ю. Абрамовой не вызывает сомнений, поскольку боль – это самая частая жалоба при обращении пациентов к врачу. Большое разнообразие ее клинических проявлений создает значительные сложности в диагностике и терапии болевых синдромов. На изменения болевой чувствительности у млекопитающих могут влиять как эндогенные, так и экзогенные факторы. К экзогенным факторам относится, в частности, целый ряд внешних стрессорных воздействий различного генеза. Выявлено, что короткие по длительности и умеренные по силе стрессоры стимулируют активность антиноцицептивной системы, что способствует развитию анальгетического эффекта. В то же время длительные и интенсивные стрессорные нагрузки приводят к патологическим изменениям в виде увеличения болевой чувствительности, что может быть обусловлено нарушениями выработки кортизола, периферической и центральной сенситизацией ноцицепторов, снижением или усилением функциональной активности клеток ЦНС.

В современной алгологии одним из подходов к изучению механизмов развития боли является оценка участия иммунной системы в формировании ноцицептивных реакций. 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 использован оригинальный подход к изучению формирования ноцицептивных реакций у животных при стрессорных воздействиях: анализ физиологических показателей при подавлении или стимуляции иммунных реакций.

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 методов и подходов биомедицинской статистики и адекватных поставленным задачам статистическим критериям.

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 А.Ю. Абрамовой экспериментальной работы, включающей в себя комплексный анализ физиологических параметров в динамике формирования отрицательных эмоциональных состояний, могут быть использованы в клинической практике при разработке новых подходов в терапии 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 иммунными 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* содержатся все необходимые разделы, отражающие актуальность исследования, постановку цели и задач, новизну полученных результатов, теоретическую и практическую значимость и концептуальный подход к анализу полученных данных. «*Обзор литературы*» состоит из 53 страниц и включает в себя разделы о физиологии боли и стресса, иммунных механизмах стрессорного ответа и ноцицептивных реакций. Отдельные разделы посвящены подробному изложению современных представлений об отдельных компонентах врожденного иммунного ответа и последствиях антигенного воздействия на ноцицептивные и стрессорные реакции у млекопитающих. В главе «*Материалы и методы*» изложено подробное описание регистрации ноцицептивных показателей у животных; описана модель стрессорного воздействия, используемая в работе; проиллюстрирован алгоритм выполнения иммунных анализов содержания цитокинов в крови животных; приведено обоснование способов и доз вводимых животным веществ. Представлены наглядные схемы дизайна каждой из 4-х экспериментальных серий; дано подробное изложение протокола гистологического исследования срезов головного мозга крыс. В разделе

«Статистическая обработка данных» подробно представлены все методы и подходы к обработке и статистическому анализу полученных результатов.

Результаты исследования иллюстрированы рисунками и таблицами, структура этого раздела работы автора четкая и логичная, после каждого подраздела дается краткое обобщение анализа полученных данных. Раздел структурирован в виде представления отдельных последовательных серий экспериментов, что дополнительно дает возможность читателю представить полный объем проведенных исследований в соответствии с поставленной целью. В главе «Обсуждение результатов» автором сопоставлены результаты проведенного исследования, дан полный анализ выявленных изменений ноцицептивных и иммунных показателей при стрессорной нагрузке в условиях антигенной стимуляции и подавлении активности рецепторов врожденного иммунного ответа. По результатам полученных данных изложено четкое обоснование общего концептуального подхода к проведенному экспериментальному исследованию. В «Заключении» А.Ю. Абрамова обобщает все основные итоги проведенных экспериментов и акцентирует внимание на том, что представленные данные о роли иммуномодуляторов, в частности, блокатора рецепторов врожденного иммунного ответа в регуляции ноцицептивной чувствительности могут лечь в основу разработки новых лекарственных средств для комплексной терапии болевых синдромов различной этиологии. *Выводы* резюмируют полученные данные, точно отражают поставленные в работе задачи, являются обоснованными и достоверными. *Список литературы* тщательно выверен и содержит 358 источников, из них 98 отечественных и 260 зарубежных.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации нет, есть несколько частных вопросов, суть которых не влияет на общую *положительную* оценку оцениваемой работы.

1. Является ли перспективным применение не только блокаторов рецепторов врожденного иммунного ответа, но и липополисахаридов мембран микробных клеток в терапии болевых синдромов?

2. Чем объясняется отсутствие эффектов внутримозговой инъекции блокатора толл-подобных рецепторов на ноцицептивную чувствительность у экспериментальных животных: способом введения, зоной введения или дозой препарата?

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 – определение роли отдельных компонентов иммунного ответа в реализации ноцицептивной чувствительности у животных при активации или подавлении иммунных реакций в условиях острого стрессорного воздействия. Совокупность полученных данных можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективных 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.

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

И.Г. Козлов

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