

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Мурашева Аркадия Николаевича 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 исследования.

Известно, что психоэмоциональный стресс может оказывать разнонаправленное воздействие на болевую чувствительность. Известно, что кратковременный острый стресс оказывает анальгетический эффект, в то время как действие повторного или хронического стресса приводит к усилению болевой чувствительности. Доказано, что при стрессорных воздействиях у млекопитающих одной из наиболее серьезных дисфункций является изменение иммунного статуса организма. Известно, что эмоциональный стресс приводит к сбою в работе многих физиологических функций организма. Исследование механизмов развития реакции организма на эмоциональный стресс является одной из важнейших проблем современной нейрофизиологии. Иммунная система организма нарушается при ряде патологических состояний, в том числе и при развитии болевых синдромов различной этиологии. Боль является старейшей медицинской проблемой, с которой сталкиваются врачи всех специальностей. В то же время, следует отметить, боль все еще остается актуальной проблемой для человечества. При этом с каждым годом отмечается увеличение пациентов с так называемой постстрессорной гипералгезией. В недавних исследованиях получены данные о наличии определенных изменений нейроиммунных процессов при развитии ноцицептивных реакций. Однако, несмотря на значительный интерес к исследованию физиологических механизмов, лежащих в основе изменений болевой чувствительности при отрицательных эмоциогенных воздействиях, в литературе имеется крайне мало работ, посвященных этой проблеме. Поэтому актуальность представленной работы, цель которой состояла в исследовании динамики компонентов ноцицептивных реакций и содержания цитокинов в крови у крыс с разными характеристиками поведения после однократной и при многократной стрессорной нагрузке. является весьма актуальной и современной.

### **Научная новизна исследования.**

В представленной работе получены важные данные о том, что стрессовые воздействия различной интенсивности сопровождаются специфическими изменениями ноцицептивной чувствительности животных в постстрессорном периоде, а также при многократном повторном стрессе. Впервые на основе системного подхода получены новые данные о состоянии цитокинового профиля крови при негативных эмоциональных воздействиях. В диссертации В.В. Чехлова выявлена специфика взаимосвязи между уровнем содержания цитокинов в крови и болевой чувствительностью при стрессовых нагрузках различной интенсивности у особей с различными индивидуальными типологическими характеристиками. Приоритетными являются сведения о том, что у пассивных особей в отличие от поведенчески активных животных, отмечается выраженный дисбаланс цитокинового профиля крови уже после однократной длительной стрессорной нагрузки на модели 24-ч иммобилизации. Причем подобные изменения отмечались и при проведении ежедневной 4-ч иммобилизации на протяжении 8 суток.

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

Достоверность полученных результатов базируется на исследовании большого репрезентативного объема фактического материала, а также его анализа на основе современных физиологических методов и статистической обработки полученных результатов. Полученные результаты соответствуют поставленным в исследовании задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

По результатам диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, из них – 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также 3 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science.

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

Теоретическое значение работы определяется расширением знаний о нейроиммунных механизмах регуляции болевой чувствительности у млекопитающих с различными поведенческими показателями при острых и хронических стрессорных нагрузках. Установлено, что изменения цитокинового профиля крови при отрицательных эмоциогенных воздействиях сопровождаются колебаниями эмоционального и перцептуального компонентов ноцицепции. Выявлены особенности взаимосвязей между одним из параметров иммунного статуса организма – содержанием цитокинов в крови – и чувствительностью к болевым раздражителям при стрессорных

нагрузках разной интенсивности у особей с различными индивидуально-типологическими характеристиками. Полученные данные перспективны для создания новых лекарственных препаратов на основе иммуномодуляторов, направленных на устранение или снижение степени стресс- индуцированных болей. Материалы исследования могут быть включены в курс преподавания нормальной и патологической физиологии, иммунологии и неврологии.

### **Объем и структура работы.**

Диссертационная работа изложена на 179 страницах. Работа включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследований», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы». Список литературы содержит 268 источников, из них 98 отечественных и 170 зарубежных. Диссертация содержит 22 таблицы и 21 рисунок.

### **Общая характеристика работы.**

В главе «**Введение**» охарактеризована актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования, научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость исследования. Приведен список апробаций и публикаций по теме диссертационной работы.

Теоретическая база для выполнения рецензируемого исследования представлена в главе “**Обзор литературы**”, изложенной с использованием данных новейших исследований в области нейроиммунных взаимодействий в норме и патологии. Автору удалось в компактной форме дать обширное аналитическое обобщение проблем, связанных, в том числе с возможным участием иммунных механизмов в формировании стрессорных реакций и ноцицепции. В специальном разделе обзора приведены современные данные об участии цитокинов в нейроиммунных взаимодействиях при стрессорных нагрузках. В целом, рассматриваемые автором данные хорошо подобраны и изложены хорошим литературным языком.

Описанию собственных результатов диссертационного исследования предшествует раздел “**Материалы и методы**”. В работе было использовано большое количество животных – 200 крыс. Методы, использованные автором в диссертационном исследовании, адекватны поставленным задачам. Многообразие использованных автором поведенческих тестов, а также определение уровня про- и противовоспалительных цитокинов с помощью метода мультиплексного иммунного анализа также следует отнести к несомненным достоинствам работы. Результаты экспериментов автором были

обработаны с помощью соответствующих современных статистических и аналитических методов. В связи с тем, что не все выборки данных удовлетворяли критериям нормального распределения, для оценки статистической значимости различий между исследуемыми показателями у животных автор использовал непараметрические T-критерий Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни

В главе «**Результаты исследования**», представленной более чем на 50 страницах, приведены данные большой экспериментальной работы, выполненной В.В. Чехловым. Проведенный им анализ позволил выявить, что изменения цитокинового профиля крови у крыс на разных экспериментальных моделях отрицательных эмоциогенных воздействий сопровождались выраженными колебаниями эмоционального и перцептуального компонентов ноцицепции. В работе показаны особенности взаимосвязей между одним из параметров иммунного статуса организма – содержанием цитокинов в крови – и чувствительностью к болевым раздражителям при стрессовых нагрузках разной интенсивности. Полученные автором данные позволяют обнаружить взаимосвязь специфических изменений характера и числа корреляционных зависимостей между показателями болевой чувствительности и уровнем цитокинов в крови на определенных временных стадиях постстрессорного периода при остром эмоциогенном воздействии, а также в динамике хронического стресса.

В четвертой главе «**Обсуждение**» дается анализ полученных результатов, сравнение полученных результатов с проведенными ранее исследованиями в данной области.

**Выводы** аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования, логически связаны с доказательством положений, выносимых на защиту.

#### **Замечания и вопросы.**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако одно замечание хотелось бы озвучить – это замечание касается оформления таблиц и рисунков, на мой взгляд, они перегружены, что вызывало некоторые затруднения для их восприятия.

Вопросы:

1. Была обнаружена корреляция между показателями болевой чувствительности и цитокиновым профилем крови, причем после острой стрессорной нагрузки она была больше у активных животных, а при хронической – у пассивных. Хотелось бы услышать, с чем связана такая взаимосвязь, и какие механизмы могут лежать в ее основе?

2. Второй вопрос связан с практическими рекомендациями, которые могут быть сделаны на основании полученных данных. Какие положения Вашей диссертации могут быть применены в практике?

### Заключение

Диссертационная работа Чехлова Виктора Викторовича на тему «Динамика ноцицептивной чувствительности и цитокинового профиля крови у крыс в условиях однократных и повторных стрессорных воздействий», под руководством чл.-корр. РАН, д.м.н., профессора Перцова Сергея Сергеевича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи по изучению особенностей взаимодействия ноцицептивной и иммунной систем у крыс с различной устойчивостью к стрессорным воздействиям.

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

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник

Лаборатории биологических испытаний

Филиала Института биоорганической

химии им. академиков М.М.Шемякина и

Ю.А.Овчинникова Российской академии наук,

Доктор биологических наук, профессор



А.Н.Мурашев

142290, Московская область, город Пущино,

проспект Науки, дом 6

Тел.: +7 (4967) 73-37-53

e-mail: murashev@bibch.ru

Подпись А.Н.Мурашева заверяю:



Начальник отдела  
КАДРОВ

ДОКУЧАЕВА Г.Н. 

18.03.2020