

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

Институт физиологии им. И.П. Павлова

Российской академии наук

академик РАН, д.б.н.

Л.П. Филаретова

«15» марта 2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации 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

Исследование механизмов, лежащих в основе развития реакции организма на эмоциональный стресс, является одной из важнейших задач современной нейронауки. Еще в первых работах, посвященных изучению механизмов и последствий эмоционального стресса, были продемонстрированы индивидуальные различия в физиологических реакциях млекопитающих на стрессорные нагрузки и в их устойчивости к стресс-индуцированной патологии. В последнее время развитие последней в значительной степени связывают с нарушением нейроиммунных взаимодействий. При этом в качестве одной из причин наиболее серьезных дисфункций, возникающих при стрессорных нагрузках, рассматривают изменение иммунного статуса организма. В недавних исследованиях выявлена связь между перестройками в характере нейроиммунных взаимодействий с вовлечением иммуноактивных веществ и развитием патологической боли. Участие цитокинов в патогенезе болевых синдромов показано при многих состояниях, в том числе при воспалениях разного генеза. Однако остаются малоизученными особенности иммунных процессов с участием цитокинов, которые протекают на разных стадиях после острых стрессорных воздействий и в динамике хронического стресса у особей с различными поведенческими характеристиками. Отсутствуют сведения о

специфике колебаний болевой чувствительности и изменений компонентов ноцицептивного ответа в постстрессорном периоде при разной индивидуальной чувствительности к стрессу. В свою очередь, имеющиеся в научной литературе данные, свидетельствующие в пользу взаимосвязи между изменениями в перцепции и эмоциональной оценки боли и колебаниями цитокинового профиля биологических тканей организма при однократных или многократных стрессорных нагрузках и характеризующие эти процессы у поведенчески пассивных и активных животных, малочисленны и фрагментарны. Поэтому диссертационное исследование В.В. Чехлова, которое направлено на решение указанных выше проблем, без сомнения является актуальным.

Научная новизна исследования

Автором впервые выявлена зависимость постстрессорных изменений концентрации цитокинов в крови и ноцицептивной чувствительности от индивидуальных особенностей поведения и характера воздействия стрессогенного фактора. В частности, у поведенчески пассивных особей уже в первые сутки после однократной 24-часовой стрессорной нагрузки на фоне развития гипоалгезии обнаружено существенное снижение содержания про-(ИЛ-1 α , ИЛ- γ , ИЛ-5, ИЛ-6) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), которое не наблюдалось у активных животных, демонстрирующих постстрессорное усиление перцепции болевых раздражителей. Впервые показано, что многократные стрессорные воздействия у особей обеих поведенческих групп приводят к усилению перцептуального компонента ноцицепции при разнонаправленных изменениях уровней провоспалительных цитокинов (уменьшение ИЛ-2 и ИЛ-5, увеличение ИЛ-1 β и ИЛ-6) и повышенном содержании в крови противовоспалительного ИЛ-10. Эти изменения цитокинового профиля, как установлено в работе, наиболее выражены к 8-м суткам повторных иммобилизаций, однако у пассивных животных, в отличие от активных, они более значимые и развиваются уже на 1-е сутки с усилением к 3-им суткам стресса. Автором также впервые получены данные об индивидуальных особенностях изменений в направленности и количестве корреляционных взаимосвязей между показателями ноцицептивных реакций и цитокинового профиля крови на определенных стадиях постстрессорного периода после острого эмоциогенного воздействия, а также в динамике хронического стресса у крыс с разными характеристиками поведения.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечены

достаточной репрезентативностью исследуемых выборок, корректным применением адекватных поставленным задачам методических подходов, а также использованием современных методов автоматизированного сбора и анализа экспериментальных данных. Полученные результаты соответствуют поставленным в исследовании задачам и, в полном соответствии с характером их распределения, подвергнуты корректной статистической обработке с применением непараметрических парных и непарных тестов и подробного корреляционного анализа внутригрупповых связей между изучаемыми показателями. Поэтому их достоверность не вызывает сомнений.

Положения, выносимые на защиту, носят обоснованный характер и подкреплены конкретными результатами, полученными в ходе выполнения отдельных фрагментов исследования. Выводы соответствуют задачам исследования, обоснованно вытекают из полученных в диссертации экспериментальных данных и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Материалы диссертационной работы в необходимом объеме отражены в 20 печатных работах, в том числе в 5 научных статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы исследования были неоднократно представлены для обсуждения на научных конференциях и симпозиумах разного уровня.

Практическая и теоретическая значимость работы

Полученные в ходе выполненного исследования результаты могут быть использованы соответствующими специалистами в их научно-исследовательской деятельности и быть полезными для клинической практики. Теоретическое значение работы состоит в расширении знаний о нейроиммунных механизмах регуляции ноцицептивной чувствительности у особей с различными поведенческими показателями и особенностях их изменений при острых и хронических стрессорных нагрузках. В практическом аспекте полученные данные открывают перспективы для создания новых лекарственных препаратов на основе иммуномодуляторов для устранения или уменьшения стресс-индуцированных болевых синдромов. Материалы исследования могут быть использованы в курсах преподавания нормальной и патологической физиологии, иммунологии и неврологии.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 179 страницах печатного текста, иллюстрирована 21 рисунком и 22 таблицами. Она построена по

традиционному плану и содержит все необходимые разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы». Последний включает 268 источников (98 отечественных и 170 зарубежных).

Общая характеристика работы

Раздел «**Введение**» содержит информацию об актуальности исследования, о цели и задачах, необходимых для ее достижения. В этом разделе отражена новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, приведены перечень апробаций и публикаций по теме диссертационной работы, информация о личном вкладе автора.

Обзор литературы освещает все основные современные направления исследований в области, которой посвящена работа. С разных позиций рассмотрены проблемы в изучении ноцицепции и её модуляции при стрессорных воздействиях. Показано наличие различных подходов к исследованию нейроиммунных взаимодействий в системных механизмах эмоционального стресса и ноцицепции. В конце каждого подраздела автор характеризует значимость имеющихся литературных данных для собственных исследований и указывает на малоизученные аспекты рассматриваемой проблемы. Обзор написан интересно и включает все ключевые сведения, необходимые для обоснования цели и задач работы.

Во второй главе диссертации дается подробное описание **материалов и методов**, использованных в работе. Изложены алгоритмы проведения поведенческих тестов на животных, детально описаны использованные модели стресса и методы оценки отдельных компонентов ноцицептивных реакций, приведены протоколы иммунологических исследований и дизайн экспериментов в разных сериях. Особое внимание уделено корректности применения отдельных методических подходов и адекватности использованных методов статистического анализа, что, несомненно, способствует убедительности полученных в работе данных.

В третьей главе представлены **результаты** проведенного исследования. Последовательно изложены полученные автором данные об изменениях в ноцицептивной чувствительности и цитокиновом профиле крови у крыс пассивной и активной поведенческих групп при различных видах стрессорной нагрузки. Отдельно рассмотрен корреляционный анализ связей между ноцицептивными показателями и отдельными иммунологическими маркерами

при двух видах иммобилизационного стресса у крыс с разными показателями поведенческой активности. Эта глава подробно иллюстрирована рисунками хорошего качества и достаточно информативными таблицами, существенно облегчающими восприятие представленного в главе экспериментального материала.

В главе «Обсуждение результатов» автор анализирует и интерпретирует полученные в его работе данные, привлекая имеющихся в литературе сведения по отдельным аспектам исследования.

Диссертация завершается семью выводами, списком использованных сокращений и списком цитируемой литературы.

В целом оформление диссертации производит хорошее впечатление. Работа написана правильным, понятным, лаконичным языком, читается с интересом, ее части логично связаны между собой. Все заимствованные сведения сопровождаются корректными ссылками на источники. Встречающиеся в текстах диссертации и автореферата опечатки и неудачные выражения единичные и не портят в целом положительное впечатление от работы.

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ, изложен на 28 страницах, полностью соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты, положения и выводы.

Замечания и вопросы по диссертации

Наряду с отмеченными достоинствами диссертации, следует указать на имеющиеся в ней недостатки. Кроме того, при ознакомлении с работой возникло несколько вопросов.

Замечания:

1. В работе не приведены данные о концентрациях отдельных цитокинов, определенных в сыворотке крови животных разных экспериментальных групп. Соответствующие сведения даны лишь в процентах по отношению к контрольному уровню. Между тем, нативные показатели представляют интерес для специалистов в данной области, и поэтому их указание было бы желательно.
2. В тексте диссертации неудачно организованы ссылки на рисунки 2-11, 14, 16, 19. Сначала дается ссылка на фрагмент «Б» этих рисунков и лишь позже – на фрагмент «А», что затрудняет чтение.

Вопросы:

1. Каков был порядок оценки перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции у каждого животного? Определялись ли они непосредственно друг за другом или через какой-то временной интервал, в строгой или меняющейся от опыта к опыту последовательности? Требовались ли какие-то дополнительные манипуляции с животным при переходе от одного теста к другому?
2. Оценивали ли Вы состояние слизистой желудка у животных разных экспериментальных групп, язвообразование в которой является одним из эффектов иммобилизационного стресса и может быть важным периферическим фактором, вносящим вклад в изменения цитокинового профиля крови в Ваших экспериментах?
3. В литературе имеются сведения о взаимодействии цитокинов с такими нейромедиаторными системами мозга, участвующими в модуляции ноцицепции, как серотонинергическая, глутаматергическая, нитроергическая, ГАМК-ергическая. Каков, по Вашему мнению, может быть потенциальный вклад этих нейромедиаторных систем в продемонстрированные Вами изменения ноцицептивной чувствительности в разных группах животных?

Высказанные замечания и вопросы не являются принципиальными и не умаляют достоинств диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Чехлова Виктора Викторовича на тему «Динамика ноцицептивной чувствительности и цитокинового профиля крови у крыс в условиях однократных и повторных стрессорных воздействий», выполненная под руководством чл.-корр. РАН, профессора, д.м.н. Перцова Сергея Сергеевича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – определение специфики вовлечения иммунных механизмов в модуляцию болевой чувствительности при разных видах стресса и разных индивидуальных показателях поведенческой активности.

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 01.10.2018 г. № 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.

Отзыв подготовлен заведующим лабораторией кортико-висцеральной физиологии ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, д.б.н. Любашинной Ольгой Анатольевной, обсужден и утвержден на заседании отдела физиологии висцеральных систем Института физиологии им. И.П. Павлова РАН 03 марта 2020 г., Протокол № 1-20.

Заведующий лабораторией кортико-
висцеральной физиологии
ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова
Российской академии наук
доктор биологических наук

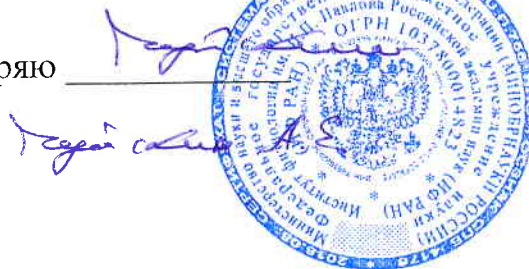
Ольга Анатольевна Любашина

Тел.: 8 (813) 70 71-501

E-mail: lyubashinaoa@infran.ru

Подпись д.б.н. О.А. Любашинной заверяю _____

Ученый секретарь
05.03.2020



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук
199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
Тел.: 8 (812) 328-07-01, 8 (812) 328-13-01
E-mail: Pavlov.institute@infran.ru