

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Алексеева Владимира Вячеславовича «Развитие реакции гуморальных и
клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль
в онтогенезе у крыс», представленную на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных

Актуальность исследования

Актуальность представленного исследования определяется необходимостью изучения механизмов боли, особенно острой соматической боли, и ее влияния на иммунитет, а также потребностью в разработке средств управления болью.

В настоящее время «эпохи COVIDa» понимание механизмов реагирования врожденного и приобретенного иммунитета при стимуляции антигенами микроорганизмов или стрессовыми факторами особенно востребовано. А выделение «медицины боли» в условиях растущей заболеваемости онкопатологией и высоких показателей травматической болезни являются социально значимыми задачами.

Опубликовано большое количество исследований, посвященных этиологии и патогенезу локализованной и нелокализованной боли, структуре и функции антиноцицептивной системы. Определена важнейшая роль симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем в механизме формирования боли. Изучены гуморальные факторы и клинические проявления болевых синдромов. Рассматривалось участие иммунной системы в болевых реакциях, однако в основном исследования касались хронической боли и супрессивного влияния боли на механизмы иммунной защиты. Кроме того, практически не было представлено фундаментальных работ по исследованию возрастных особенностей аллогенных процессов. В связи с этим, изучение факторов врожденного иммунитета при острой кратковременной соматической боли и особенности их формирования в разные возрастные периоды особей является актуальным.

Целью диссертационного исследования явилось изучить онтогенетические особенности реагирования факторов врожденного иммунитета в механизмах формирования именно острой соматической боли.

Достижение поставленной цели было осуществлено путем последовательного решения соответствующих задач.

Достоверность и новизна результатов исследований, изложенных в диссертации

Достоверность проведенного исследования определяется репрезентативностью выборки лабораторных наблюдений ($n=1379$), наличием групп сравнения, использованием соответствующих методов исследования и обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа

Объем наблюдений достаточен для получения доказательных результатов исследования. Представленные в работе результаты тщательно документированы, они достаточно полно и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

В результате проведенных исследований диссертантом изучены онтогенетические особенности реагирования различных факторов врожденного гуморального и клеточного иммунитета при острой соматической боли у крыс разного возраста – от новорожденных до старых. В результате получены новые фундаментальные данные относительно особенностей реагирования врожденных неспецифических гуморальных и клеточных факторов при формировании острой соматической боли в онтогенезе. Сформулирована концепция «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую кратковременную соматическую боль в онтогенезе. Выявлен краткосрочный характер ответа на острую соматическую боль, что позволяет расценивать его как эффект превентивной готовности врожденных гуморальных и клеточных факторов защиты на возможное поступление в организм чужеродного антигена (инфекции). Установлена взаимосвязь между гуморальными и

клеточными (нейтрофилами) факторами врожденного иммунитета при формировании реакции на острое болевое раздражение. Доказано, что активация факторов врожденного иммунитета может наступать под влиянием раздражителей не антигенной природы, в частности, боли.

Результаты исследования расширили представления об особенностях функционального состояния факторов врожденного иммунитета в возрастном аспекте у интактных животных. При этом обнаруженный характер ответа иммунной системы на боль универсален и более или менее характерен для всех возрастных групп экспериментальных животных.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что исследование проведено в полном объеме с анализом достаточного количества материала, сформулированные основные положения диссертации не вызывают сомнений и возражений, что обусловило достоверность приводимых в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объективизация суждений о результатах исследования и доказательства правомочности сформулированных выводов обеспечены в рассматриваемой диссертационной работе достаточностью фактического материала, его тщательным и корректным статистическим анализом с использованием современных программных средств.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы логично вытекают из фактического материала, полностью соответствуют поставленной цели диссертационной работы, подтверждены анализом полученных результатов исследования и являются значимыми как в теоретическом, так и в практическом плане. Основные данные представлены в виде хорошо продуманных таблиц и иллюстраций. Полученные в результате исследования материалы не вызвали сомнений в обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе.

Научная и практическая значимость результатов исследования

В результате исследований автора впервые сформулирована концепция «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую кратковременную соматическую боль в онтогенезе у крыс. Установлена взаимосвязь между гуморальными и клеточными (нейтрофилами) факторами врожденного иммунитета при формировании реакции на острое болевое раздражение. В результате комплексного исследования установлены онтогенетические особенности вовлечения факторов врожденного иммунитета в механизмы формирования острой соматической боли. Установлено и доказано, что у животных разных возрастных групп вовлечение факторов врожденного иммунитета в острый аллогенный процесс имеет количественные и качественные особенности, заключающиеся в превалировании клеточных факторов (нейтрофилов) над гуморальными.

Полученные диссертантом данные расширяют представление о адаптивных возможностях организма, в частности факторах врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль у крыс в онтогенезе. Обнаружен феномен «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на неспецифическое экстремальное воздействие (боль), свидетельствующий о способности вступить в борьбу со специфическими (антигенными) факторами при их появлении во внутренней среде организма. Доказано, что активация факторов врожденного иммунитета может наступать под влиянием раздражителей неантигенной природы, в частности, боли. Результаты работы могут иметь прогностическое значение в оценке перспектив участия факторов врожденного иммунитета в развитии заболеваний, связанных с экстремальным воздействием на организм в возрастном аспекте. Результаты данного исследования могут использоваться в учебном процессе в содержании обучения по дисциплинам нормальной физиологии, микробиологии, патологической физиологии, анестезиологии и реаниматологии.

Оценка содержания диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, главам собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, указателя литературы и приложений.

Во введении на основании анализа достаточного количества литературных источников обоснована актуальность и новизна проведенного исследования, конкретно сформулированы цель и задачи исследования, доказана практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе "Обзор литературы" проведен анализ имеющихся литературных источников. Описаны факторы врожденного иммунитета, их возрастные особенности, вехи изучения феномена боли, а также влияние боли на иммунную систему. Освещены перспективы, недостатки и нерешенные вопросы. Обзор написан очень подробно и вызывает большой интерес.

В главе "Материалы и методы исследования" диссертант подробно описывает используемые материалы и методы исследования, дает исчерпывающую характеристику уровня методического обеспечения выполнения лабораторных, гистологических и статистических методов исследования. Методы исследования современные, информативны и в комплексе позволяют решить поставленные задачи.

С третьей по девятую главу автор приводит результаты собственных исследований. В третьей главе показаны и проанализированы результаты исследования исходных значений факторов врожденного иммунитета, рассматриваемых в возрастном аспекте. Четвертая глава посвящена результатам изучения активности лизоцима в крови у различных возрастных групп после болевого воздействия. В пятой главе описаны и проанализированы результаты изменения С-реактивного белка после краткосрочной болевой стимуляции в онтогенезе. Результаты изменения

уровня СЗ компонента комплимента после острой боли в онтогенезе описаны в шестой главе. В седьмой главе показаны онтогенетические особенности реакции дефензинов-а на острое аллогенное воздействие. Восьмая глава освещает изменение метаболической активности нейтрофилов у крыс при острой соматической боли в онтогенезе. В девятой главе описаны результаты контрольных экспериментов, где показаны и проанализированы результаты изменения факторов врожденного иммунитета при электрокожном раздражении с применением аналгезии и без нее.

Все главы написаны по общему плану и заканчивается кратким резюме, что значительно облегчает анализ представленных результатов.

В главе «Обсуждение», на основании обстоятельного анализа полученных результатов, соискатель выдвинул ряд аргументированных положений, важных как в научном, так и в практическом отношении, а также сформировал новое научное направление, касающееся изучения особенностей превентивной активации факторов врожденного иммунитета в онтогенезе в ответ на острую кратковременную соматическую боль.

Девять выводов диссертантом хорошо и доказательно обоснованы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Научные положения диссертации используются в лекциях и практических занятиях, проводимых на кафедрах ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Основные результаты работы внедрены в практику лечебных учреждений при диагностике и комплексной оценке динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли в онтогенезе, в частности, в ЦНИИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Количество и качество научных публикаций соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на 9 Всероссийских и 6 Международных научных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 53 научные работы, из них 29 в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для апробации материалов диссертационных работ, в том числе получено 2 патента на изобретения.

Автореферат диссертации составлен с соблюдением установленных требований, даёт адекватное представление о работе и соответствует основным положениям диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения. Некоторое недоумение вызывают практические рекомендации, т.к. в них без обоснования экстраполируются экспериментальные данные на человека. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

При знакомстве с работой у меня возник вопрос:

1. Почему для исследования выбран именно такой набор цитокинов?

Заключение

Диссертационная работа Алексева Владимира Вячеславовича «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс» является

завершенным научно-квалификационной работой, выполненной лично автором. Содержит новое научное направление, касающееся изучения особенностей превентивной активации факторов врожденного иммунитета в онтогенезе в ответ на острую кратковременную соматическую боль. Соответствует п.3 паспорта научной специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных.

Заведующий кафедрой нормальной физиологии имени академика Ю.М. Захарова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук,

профессор

01.09.2021 г.

Сашенков Сергей Львович

Подпись профессора СЛ. Сашенкова заверяю:

Начальник управления кадров ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Минздрава России

Т. В. Казакова

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. 8(351) 232-73-71 e-mail: kanc@chelsma.ru



СВЕДЕНИЯ

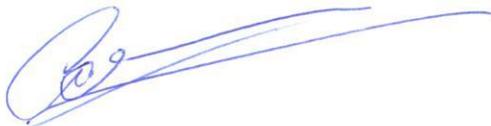
об официальном оппоненте диссертации Алексева Владимира Вячеславовича на тему: «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.01, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, (861)2625018)

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Сашенков Сергей Львович	1954, Россия	ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, заведующий кафедрой нормальной физиологии имени академика Ю.М. Захарова	доктор медицинских наук 14.00.16 – патологическая физиология 14.00.36 – аллергология и иммунология	профессор	14.00.36 – аллергология и иммунология
а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics,			<ol style="list-style-type: none"> Humoral factors of immunity depending on the skill levels of athletes / Melnikov I.Y., Zhurilo O.V., Komarova I.A., Sashenkov S.L. // Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche. 2018. Vol. 177. № 3. P. 56-61. Состояние показателей иммунограммы у спортсменов с разным уровнем относительной энтропии лейкоцитарной формулы крови / Колупаев В.А., Сашенков С.Л., Мельников И.Ю. // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 5. С. 407. Состояние нейтрофилов и содержание CD-лимфоцитов у лыжников в переходном периоде годового цикла подготовки / Колупаев В.А., Мельников И.Ю., Сашенков С.Л., Долгушин 			

<p>Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<p>И.И. // Теория и практика физической культуры. 2016. № 7. С. 31-34.</p>
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Содержание CD-лимфоцитов и гуморальных факторов иммунитета у спортсменов при разном состоянии нейтрофилов периферической крови / Колупаев В.А., Сашенков С.Л., Мельников И.Ю., Лифанов Н.А., Колупаева И.Л. // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13(22). № 3. С. 1192-1200. 2. Особенности иммунного статуса спортсменов ациклических видов спорта (борцов и боксеров) в зависимости от их спортивной квалификации / Сашенков С.Л., Журило О.В., Мельников И.Ю., Колупаев А.В., Комарова И.А. // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11(20). № 2. С. 217-220. 3. Особенности параметров иммунной системы в зависимости от вида спорта / Сашенков С.Л., Журило О.В., Мельников И.Ю., Колупаев В.А., Комарова И.А. // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11(20). № 2. С. 221-223. 4. Динамика показателей иммунограммы у спортсменов с нормальным уровнем энтропии лейкоцитарной формулы крови / Колупаев В.А., Сашенков С.Л., Мельников И.Ю., Лифанов Н.А. // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11(20). № 3. С. 387-389. 5. Факторы адаптации иммунной системы к физическим нагрузкам / Колупаев В.А., Сашенков С.Л., Мельников И.Ю., Долгушин И.И. // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10(19). № 3. С. 283-285.
<p>в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ</p>	<p>793</p>
<p>г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)</p>	
<p>д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).</p>	

е) Препринты, размещённые в международных исследовательских сетях. (Указать электронный адрес размещения материалов)

Заведующий кафедрой нормальной физиологии имени академика Ю.М. Захарова
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



Сашенков Сергей Львович

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес 454092, Челябинская область, г. Челябинск, Воровского, 64
Телефон: +7 (351) 232-11-71
e-mail: kanc@chelsma.ru
Сайт: <http://www.chelsma.ru/>

Подпись заведующего кафедрой нормальной физиологии имени академика Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
доктора медицинских наук, профессора Сашенков С.Л. заверяю:

начальник отдела кадров управления



*управления кадров
(И.С. Вахрушева)*

22.06.21