

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «НИИНО им. П.К. Анохина»,  
член-корреспондент РАН,  
д.м.н., профессор РАН



С.С. Перцев

« 12 » \_\_\_\_\_ 2021 г.

### ОТЗЫВ

**ведущей организации** о научно-практической значимости диссертационной работы Алексеева Владимира Вячеславовича на тему: «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных

#### Актуальность исследования

Боль – самая частая причина обращения пациентов за помощью, она ощутимо снижает качество жизни и, как следствие, изучение боли приняло характер социального заказа. Исследованы возможные механизмы острой локализованной и нелокализованной боли, структуры и функции антиноцицептивной системы, стали понятны важнейшие гуморальные и клинические проявления боли. Определена роль симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в механизмах формирования боли. Доказано, что в аллогенный процесс вовлекается не только нервная и эндокринная системы, но и иммунная. Имеющиеся данные, посвященные влиянию острой краткосрочной соматической боли на иммунную систему, крайне скудны в доступной литературе.

Единого общего исследования, направленного на изучение изменения активности факторов врожденного иммунитета при острой соматической

боли, в литературе не обнаруживается. Таким образом, изучение особенностей активации факторов врожденного иммунитета у различных возрастных групп в ответ на острую соматическую боль позволяет сформировать новое научное направление, создающее теоретические основы для понимания особенностей вовлечения их в аллогенный процесс в разные периоды онтогенеза.

### **Научная новизна исследования и полученных автором диссертации результатов, выводов и рекомендаций**

Новизна исследования представлена в виде девяти положений, которые в совокупности отличают полученные результаты в настоящей работе от фактов, полученных другими исследователями. В результате проведенных исследований впервые:

1. установлена взаимосвязь между гуморальными и клеточными (нейтрофилами) факторами врожденного иммунитета при формировании в онтогенезе реакции на острое болевое раздражение;

2. предложена принципиальная схема вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли;

3. установлено, что у животных разных возрастных групп проявление реакции факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли имеют качественные особенности, заключающиеся в изменении их места в структуре процесса. По мере взросления крыс расширяется ответ факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль;

4. доказано превалирование реакций клеточных факторов врожденного иммунитета (нейтрофилов) над гуморальными у новорожденных и прозревших крыс при острой соматической боли. Эти реакции у данных возрастных групп носят кратковременный и быстро истощаемый характер;

5. доказано появление максимальной реакции факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли у животных, достигших месячного возраста. У них реакция носит лабильный и, как правило, двухфазный характер;



6. реакция факторов врожденного иммунитета у половозрелых и старых крыс имеет общую направленность при острой кратковременной соматической боли. Однако у старых животных характерно более инертное развитие и нивелирование ответных реакций в сравнении с половозрелыми особями;

7. дано определение выявленного феномена «превентивной активации факторов врожденного иммунитета», как реакции готовности к последующему развертыванию адекватного иммунного ответа;

8. проанализированы, с позиций нейроиммунноэндокринных взаимоотношений, полученные данные и на их основе сформулирована концепция «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую кратковременную соматическую боль в онтогенезе;

9. сформировано новое научное направление, касающееся изучения особенностей превентивной активации факторов врожденного иммунитета в онтогенезе в ответ на острую кратковременную соматическую боль.

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

Результаты исследования вносят существенный вклад в развитие знаний об особенностях реакции изучаемых факторов врожденного иммунитета на острую краткосрочную соматическую боль в возрастном аспекте:

1. результаты исследования расширили представления об особенностях функционального состояния факторов врожденного иммунитета в возрастном аспекте у интактных животных;
2. разработаны и обоснованы методологические основы комплексного подхода к изучению вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли;
3. получены новые фундаментальные данные, свидетельствующие об определенных закономерностях и особенностях вовлечения врожденных, неспецифических гуморальных и клеточных реакций при острой соматической боли в онтогенезе;
4. доказано, что активация факторов врожденного иммунитета может

наступать под влиянием раздражителей неантигенной природы, в частности, острой соматической боли;

5. выявлен феномен «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую соматическую боль;
6. анализ результатов комплексного исследования реакции факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе, сделанные обобщения и выводы позволили построить схему их активации;
7. результаты работы могут иметь прогностическое значение в оценке перспектив участия факторов врожденного иммунитета при развитии заболеваний, связанных с экстремальным воздействием на организм в возрастном аспекте.

**Достоверность и обоснованность научных положений, выводов,  
практических рекомендаций**

Компетентный научный анализ полученных автором результатов исследования позволил сформулировать основные положения, выносимые на защиту, которые в совокупности определили концептуальную основу формирования нового научного направления.

Выводы диссертации научно обоснованы, логичны, убедительно аргументированы и базируются на анализе достаточного количества лабораторного материала, полученного с использованием современных информативных методов исследования, адекватны поставленной цели и задачам научной работы. Весь лабораторный материал статистически обработан.

Результаты диссертационной работы широко обсуждены в печати. Обоснованность научных положений и выводов и их апробация подтверждены публикациями по теме диссертационного исследования и обсуждением основных результатов работы на Международных и Всероссийских научных форумах. 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, в том числе получено 2 патента.

### **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.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 318 страницах. Текст диссертации включает введение, главы: обзор литературы, материал и методы исследования, 7 глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации, а также список сокращений и список литературы. Содержит 91 таблицу, иллюстрирована 64 рисунками. Список литературы включает 424 источника, из которых 245 отечественных и 179 зарубежных авторов.

### **Общая характеристика работы**

В разделе «ВВЕДЕНИЕ» автором показана актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В разделе «ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ» Алексеев В. В. описывает современные аспекты изучения участия иммунной системы в формировании боли. Особое внимание в данном разделе посвящено иллюстрации влияния различных видов боли на иммунную систему у млекопитающих.

В главе «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ» представлена наглядная схема проведения экспериментов; подробно описана экспериментальная модель острой соматической боли; отражены методики исследования гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета

у крыс. Четко изложены методы и подходы статистической обработки и анализа полученных в работе данных.

В главе «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ» В.В. Алексеевым изложены собственные результаты проведенных экспериментов. На основании полученных данных автором сформировано новое научное направление, касающееся изучения особенностей превентивной активации факторов врожденного иммунитета в онтогенезе в ответ на острую кратковременную соматическую боль.

В главе «ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ» достаточно полно и корректно сопоставлены и обобщены полученные результаты экспериментальных исследований. Продемонстрирован концептуальный подход в изучении актуальных задач, поставленных в работе.

**ВЫВОДЫ** диссертации резюмируют полученные данные, точно отражают поставленные в работе задачи, являются обоснованными и достоверными.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** включает 424 источника, из которых 245 отечественных и 179 зарубежных.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Есть рекомендация и вопросы, которые не влияют на общую *положительную* характеристику работы.

#### **Рекомендация.**

При проведении статистического анализа полученных данных в динамике изменений исследуемых параметров (множественного сравнения) более корректным представляется использование сначала дисперсионного анализа (например, критерия Краскела — Уоллиса для независимых групп), а потом – попарного сравнения (при наличии статистически значимых отличий при дисперсионном анализе).

#### **Вопросы.**

1. Могло ли использование местной анестезии оказывать влияние



на исследуемые показатели у половозрелых животных?

2. Известно, что при стрессе происходит усиленная выработка так называемых DAMP (дэмедж-ассоциированных молекулярных паттернов), которые по своему влиянию на иммунные реакции сопоставимы с влиянием патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP). Может ли усиленная продукция ряда цитокинов при острой соматической боли у млекопитающих быть обусловлена только активацией симпатoadреналовой системы при повреждении ткани или есть вероятность включения в механизм этих изменений последствий, вызванных выделением DAMP?

Вышеуказанное не носит принципиального характера, не отражается на общей *положительной* оценке работы и не уменьшает научной и практической значимости проведенного исследования.

### **Заключение**

Диссертация соискателя кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Алексева Владимира Вячеславовича на тему: «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.5. – физиология человека и животных, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи: изучению развития реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в разные периоды онтогенеза.

Анализ и систематизация полученных автором фактов позволили сформулировать на их основе обобщения в форме новых теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное направление, являющееся базисом для дальнейшего изучения

механизмов формирования боли и, в частности, влияния на систему врожденного иммунитета в возрастном аспекте, что имеет существенное значение для фундаментальной медицины в целом.

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 Алексеев Владимир Вячеславович, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.5. – физиология человека и животных.

Отзыв подготовлен ведущим научным сотрудником ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина», зав. лабораторией системных механизмов эмоционального стресса, д.м.н. А.Ю. Абрамовой, обсужден и утвержден на расширенном заседании лаборатории системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина», от 24.06.2021 г. протокол № 6.

Ведущий научный сотрудник  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина», д.м.н.

А.Ю. Абрамова

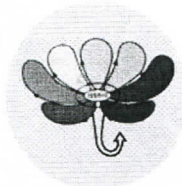
28.06.2021

125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8, тел.: 8 (495) 601-22-45, nansy71@nphys.ru

*Подпись руки Абрамовой  
заверяю спец. по кадрам Маргоцера А.С.*







ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ НОРМАЛЬНОЙ  
ФИЗИОЛОГИИ ИМЕНИ П.К. АНОХИНА»  
(ФГБНУ «НИИНФ ИМ. П.К. АНОХИНА»)

28.06.2021

Москва

№ 59/1

**СВЕДЕНИЯ**

о федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» (г. Москва), назначенной ведущей организацией по докторской диссертации Алексева Владимира Вячеславовича на тему: «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс» 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, т. (861)262-50-18), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru, адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>

Полное и сокращённое название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» (ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина»)
Место нахождения	г. Москва
Почтовый адрес	125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8
Телефон	8 (495) 601-22-45
Адрес электронной почты	nphys@nphys.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	<a href="http://nphys.ru/">http://nphys.ru/</a>
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя	Перцов Сергей Сергеевич – член-корреспондент РАН, профессор РАН,

ведущей организации	доктор медицинских наук
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	Перцов Сергей Сергеевич – член-корреспондент РАН, профессор РАН, доктор медицинских наук
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание, должность, наименование подразделения, где работает сотрудник, составивший отзыв ведущей организации	Абрамова Анастасия Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>1. Нейроиммунные аспекты возникновения острой воспалительной боли / Никенина Е.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. // Российский журнал боли. 2021. Т. 19. № 1. С. 56-62.</p> <p>2. Blood cytokine concentration in rats during antigenic treatment after a single long-term stress exposure / Abramova A.Y., Pertsov S.S., Alekseeva I.V., Nikenina E.V., Kozlov A.Y., Chekhlov V.V., Chukhnina M.E. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020. Т. 168. № 6. С. 713-717.</p> <p>3. Ноцицептивная чувствительность и состояние органов-маркеров стресса у крыс после длительной иммобилизационной нагрузки в условиях введения липополисахарида / Никенина Е.В., Абрамова А.Ю., Алексева И.В., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Перцов С.С. // В книге: Современные проблемы системной регуляции физиологических функций. Conference proceedings. 2019. С. 153-155</p> <p>4. Показатели метаболизма у крыс в динамике после иммунной стимуляции на фоне однократного длительного стрессорного воздействия / Алексева</p>



И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Лядов Д.А., Перцов А.С., Никенина Е.В., Перцов С.С. // В книге: Современные проблемы системной регуляции физиологических функций. Conference proceedings. 2019. С. 19-22.

5. Blood cytokine profile in rats with different behavioral characteristics after metabolic stress / Kirbaeva N.V., Evstratova V.S., Riger N.A., Vasil'ev A.V., Abramova A.Y., Pertsov S.S. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Т. 166. № 4. С. 432-435.

6. Состояние органов-маркеров стресса у крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки в условиях введения липополисахарида / Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Перцов А.С., Лядов Д.А., Никенина Е.В., Перцов С.С. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167. № 5. С. 561-565.

7. Содержание цитокинов в крови у крыс при антигенном воздействии после однократной длительной стрессорной нагрузки / Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Алексеева И.В., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Чехлов В.В., Чухнина М.Е. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168. № 12. С. 668-673.

8. Современные представления о боли / Абрамова А.Ю., Перцов С.С. // Медицинская сестра. 2019. Т. 21. № 6. С. 12-17.

9. Нейрофизиологические и физиологические корреляты нарушений височно-нижнечелюстного сустава и болевого синдрома в челюстно-лицевой области / Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Шахалиева Л.Р., Селицкий Г.В., Польма Л.В. // Российский журнал боли. 2019. Т. 17. № 1. С. 60-67.

10. Влияние липополисахарида на ноцицептивную чувствительность крыс после однократной длительной

стрессорной нагрузки / Перцов С.С., Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Козлов А.Ю., Коплик Е.В., Лядов Д.А., Никенина Е.В., Чехлов В.В. / Российский журнал боли. 2019. Т. 17. № 3. С. 11-17.

11. Влияние ингибитора toll-подобных рецепторов на ноцицептивную чувствительность крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки / Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Козлов А.Ю., Никенина Е.В., Коплик Е.В. / Российский журнал боли. 2019. Т. 17. № 4. С. 13-20.

12. Исследования порогов болевой чувствительности слизистой оболочки полости рта к механическим стимулам / Арутюнов С.Д., Перцов С.С., Муслов С.А., Шанидзе З.Л. // Российский стоматологический журнал. 2018. Т. 22. № 1. С. 11-17.

13. Цитокиновый профиль крови у крыс с разными характеристиками поведения после однократной длительной стрессорной нагрузки / Перцов С.С., Абрамова А.Ю., Чехлов В.В., Никенина Е.В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165. № 2. С. 160-165.

14. Цитокиновый профиль крови у крыс с разными поведенческими характеристиками в условиях метаболического стресса / Кирбаева Н.В., Евстратова В.С., Ригер Н.А., Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Васильев А.В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 166. № 10. С. 417-420.

15. Ноцицептивные реакции у крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки / Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Перцов С.С. // Российский журнал боли. 2018. № 2 (56). С. 3-4.

16. Цитокины как один из ведущих факторов изменения ноцицептивных порогов у крыс / Абрамова А.Ю., Перцов



	С.С., Козлов А.Ю., Никенина Е.В. // Российский журнал боли. 2017. № 1 (52). С. 3-4.
--	---

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Алексеев Владимир Вячеславович не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» или в соавторстве с ее сотрудниками.

Директор ФГБНУ «НИИНФ им. П.К. Анохина»  
чл.-корр. РАН, профессор РАН



С.С. Перцов