

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Бобынцева Игоря Ивановича на диссертационную работу Алексеева Владимира Вячеславовича на тему «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных в диссертационный совет 21.2.014.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность исследования

В результате достаточно большого количества исследований на межсистемном уровне сложились структурированные и обоснованные представления о взаимодействии нервной и эндокринной систем, послужившие теоретической предпосылкой для появления нового отдельного научного направления – нейроиммунологии. Одним из актуальных вопросов в данной области является изучения взаимоотношений между иммунными гуморальными факторами и развитием болевых синдромов.

На настоящий момент достаточно полно изучено супрессивное влияние боли на факторы иммунной системы (Карпова М.И., Макарова В.В., Сероусова О.В., 2014; Левашова А.И., Польшанская О.Ю., Морозова В.С. и др., 2014). Однако при этом изучалось в основном влияние хронической боли. Влияние же острой соматической боли, в частности, на факторы врожденного иммунитета, изучено недостаточно, как и возрастные

особенности иммунных реакций на боль. Исследования, посвященные онтогенетическим аспектам изменения активности факторов врожденного иммунитета при острой боли, практически отсутствуют. Поэтому выполненное автором их изучение факторов при острой кратковременной соматической боли и в разные возрастные периоды особей имеет достаточно высокую актуальность.

Степень достоверности и новизны результатов исследования

О достоверности полученных результатов свидетельствуют полученные диссертантом результаты экспериментальных наблюдений с использованием современных методов исследования на достаточном объеме выборок и их анализа с применением адекватной статистической оценки данных.

Автором проведены исследования с использованием 1982 белых беспородных крыс, разделенных на группы новорожденных, прозревших, крыс месячного возраста, половозрелых и старых крыс и разработана концепция вовлечения факторов врожденного иммунитета в механизме формирования острой соматической боли в онтогенезе. У животных всех групп исследуемые факторы иммунитета определялись как в норме, так и в течение трех часов после нанесения аллогенного раздражения. Представленные в работе результаты тщательно документированы, они полно и наглядно проиллюстрированы таблицами, диаграммами, цветными рисунками и микрофотографиями.

Получены новые фундаментальные данные, свидетельствующие о закономерностях и особенностях вовлечения в онтогенезе врожденных неспецифических гуморальных и клеточных защитных реакций при острой соматической боли. Основные положения, выводы и рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Диссертация написана хорошим литературным языком.

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 и рекомендации по их использованию

Представленные в диссертации данные расширяют представление о адаптивных возможностях организма, в частности, о факторах врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль у крыс в онтогенезе. На основании проведенных исследований с позиций нейроиммунноэндокринных взаимоотношений проанализированы собственные экспериментальные данные и литературные источники, на основании которых сформулирована концепция «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую кратковременную соматическую боль в онтогенезе. Установлена взаимосвязь между гуморальными и клеточными (нейтрофилы) факторами врожденного иммунитета при формировании реакции на острое болевое раздражение.

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в учебном процессе на кафедрах ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в лечебную работу как элемент диагностики при комплексной оценке динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли в онтогенезе в ЦНИИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Оценка содержания и качества оформления диссертации, степень завершенности исследования

Диссертация имеет традиционную структуру и оформлена в полном соответствии с современными требованиями Государственного стандарта

Р.7.0.11-2011. Иллюстративный материал оформлен в соответствии с ГОСТ 2.105.

Диссертация написана хорошим литературным языком, изложена на 318 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и приложений. Работа иллюстрирована 64 рисунками и 91 таблицей, наглядно и содержательно отражающих результаты исследования. Список литературы содержит 424 источника, из них 245 отечественных и 179 иностранных.

Все разделы диссертационной работы представлены в соответствии с требованиями, принятыми для научно-квалификационных работ. Изложение собственных данных характеризуется четкостью, логичностью и корректностью представления материала.

Во введении на основании анализа достаточного количества литературных источников диссертант достаточно четко выделил значимость изучения реакции факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль, а также отсутствие этих данных в доступной литературе, рассмотренных в онтогенетическом аспекте. На основании анализа ситуации в данном направлении автор достаточно четко обосновал актуальность, цель и задачи исследования, показал новизну и практическую значимость полученных результатов, сформулировал основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы на основании изучения и анализа большого количества отечественных и зарубежных литературных источников автор дает подробную характеристику факторам врожденного иммунитета, особенностям их реагирования в организме при раздражении неантигенной природы. Особое внимание при этом уделено вопросам краткосрочных экстремальных воздействий на изучаемые факторы. Достаточно подробно освещены возрастные особенности факторов врожденного иммунитета.

Также всесторонне представлено описание феномена боли и данных о его влиянии на иммунную систему.

Вторая глава содержит детальное описание лабораторных, гистологических и статистических методов исследования. Методики исследования адекватны поставленным задачам и подробно изложены на воспроизводимом уровне. Обращает на себя внимание методическая многоплановость и очень значительный объем проведенных лабораторных исследований. Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных информативных методов, значительным объемом фактического материала, полученного в ходе работы, а также его грамотной статистической обработкой.

В последующих главах (с 3 по 9) представлены результаты собственных исследований. Автором сделан вывод, что у животных разных возрастных групп вовлечение факторов врожденного иммунитета в формирование острого аллогенного процесса имеет не только количественные, но и качественные особенности, заключающиеся в изменении их соотношения в структуре процесса.

Доказано превалирование реакций клеточных факторов врожденного иммунитета у новорожденных и прозревших крыс при формировании острой соматической боли с кратковременным и быстро истощаемым характером реакций.

У животных, достигших месячного возраста, показано максимальное вовлечение факторов врожденного иммунитета в аллогенный процесс. При этом реагирование носит лабильный и, как правило, двухфазный характер.

Реакция факторов врожденного иммунитета у половозрелых и старых крыс имеют общую направленность при формировании острой кратковременной соматической боли, но для старых животных характерно более инертное развитие ответных реакций.

Полученные новые фундаментальные данные относительно

особенностей реагирования врожденных неспецифических гуморальных и клеточных факторов при формировании острой соматической боли в онтогенезе позволили сформулировать новое научное направление в изучении механизмов боли, что определяет научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

В главе 10 «Обсуждение результатов» изложены результаты выполненного анализа полученных данных. На основании проведенных исследований с позиций нейроиммунноэндокринных взаимоотношений проанализированы собственные и литературные данные и на их основе сформулирована концепция «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую кратковременную соматическую боль в онтогенезе. Установлена взаимосвязь между гуморальными и клеточными (нейтрофилами) факторами врожденного иммунитета при формировании реакции на острое болевое раздражение. Дано определение обнаруженного феномена «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» как реакции готовности к развертыванию адекватного иммунного ответа.

На основании выполненного анализа полученных данных автор делает аргументированные выводы и обосновывает практические рекомендации

В целом, работа имеет законченный характер: поставленные задачи выполнены, полученные результаты обсуждены и сопоставлены с литературными данными, научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов исследования и полностью ему соответствуют.

Автореферат полностью соответствует материалам диссертации и отражает её основные положения.

Полнота опубликования основных результатов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 53 печатные работы, из них 29 в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных

изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, также получено 2 патента.

Замечания и вопросы

К числу недостатков следует отнести стилистические погрешности, смысловые неточности и сложные по восприятию предложения. Принципиальных замечаний, способных оказать влияние на общую положительную оценку, в работе не имеется. Однако в порядке обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Какие теоретические предпосылки послужили основанием для постановки экспериментов на животных данных 5 возрастных групп и определения ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ и ФНО- α в сыворотке крови?
2. В тексте диссертации не указано соответствие выполненных экспериментов этическим стандартам. Соблюдались ли при работе с животными данные требования и как осуществлялся их контроль?
3. Почему в качестве объекта исследования были выбраны именно белые беспородные крысы, а не породистые или линейные?

Заключение

Диссертационная работа Алексева Владимира Вячеславовича «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком научном и методологическом уровне. В работе получены новые фундаментальные данные и разработано новое научное направление возможного вовлечения врожденных неспецифических

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Алексеева 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	Бобынцев Игорь Иванович	1964, Россия	ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск, заведующий кафедрой патофизиологии	доктор медицинских наук 03.00.13 – физиология 14.00.36 – аллергология и иммунология	профессор	
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, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne,			<p>1. Changes in the nociceptive response to thermal stimulation in rats following administration of N-terminal analogs of the adrenocorticotrophic hormone / Dodonova S.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. // Bulletin of Russian State Medical University. 2019. no 6, p. 33–36</p> <p>2. Влияние селанка на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевым стрессе / Бобынцев И.И., Фоменко Е.В., Крюков А.А., Иванов А.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82. № 2. С. 11-15.</p> <p>3. Influence of ACTG₄₋₇-PGP (Semax) on Morphofunctional State of Hepatocytes in Chronic Emotional and Painfull Stress / Ivanov A.V. , Bobyntsev I.I., Shepeleva O.M., Kryukov A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. // Bulletin of experimental Biology and medicine. - 2017. - Vol. 163, Issue 1. –</p>			

Compendex, CiteSeerX.	P. 105-108.
<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. Морфология печени в условиях хронического эмоционально-болевого стресса и при введении семакса / Шепелева О.М., Иванов А.В., Бобынцев И.И., Драговоз И.С. // Морфология. 2018. Т. 153. № 3. С. 320. 2. Морфологические изменения нейральных и сосудистых структур гиппокампа при хроническом иммобилизационном и эмоционально-болевым стрессе в эксперименте и их анализ в связи со старением головного мозга и патогенезом болезни Альцгеймера / Должиков А.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е., Должикова И.Н. // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2018. № 4. С. 95-103. 3. Морфология печени крыс в условиях хронического эмоционально-болевого стресса на фоне введения дельта-сон индуцирующего пептида / Белых А.Е., Бобынцев И.И., Дудка В.Т., Крюков А.А. // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 49. 4. Морфология печени крыс в условиях острого эмоционально-болевого стресса на фоне введения дельта-сон индуцирующего пептида / Белых А.Е., Дудка В.Т., Бобынцев И.И., Крюков А.А. // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2016. № 4. С. 59-66. 5. Исследование уровня интенсивности болевого синдрома у больных с невралгией тройничного нерва на фоне комплексной физиофармакотерапии / Тишков Д.С., Бобынцев И.И. // Физиотерапевт. 2016. № 2. С. 23-28.
<p>в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ</p>	974
<p>г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)</p>	<p>1. Объединенный научный форум международная научная конференция по биоорганической химии «XII чтения памяти академика Ю.А. Овчинникова» и VIII Всероссийский симпозиум «белки и пептиды», Москва, ИБХ РАН, 18-22 сентября 2017 г. И.И. Бобынцев, О.И. Сороколетова, А.Е. Белых. Исследование анксиолитических и анальгетических эффектов пептида Gly-His-Lys (ГНК) и его структурных аналогов.</p>
<p>д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать</p>	-

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

Заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Бобынцев Игорь Иванович

Список верен:

Проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Липатов Вячеслав Александрович

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.б.н., доцент

Медведева Ольга Анатольевна

22.06.21

