

## **Отзыв**

официального оппонента, заведующей лабораторией кортико-висцеральной физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, доктора биологических наук Любашиной Ольги Анатольевны на диссертационную работу Скрипкиной Дарьи Викторовны «Физиологические показатели у крыс после хронического непредсказуемого мягкого стресса разной длительности», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных

### **Актуальность темы исследования**

Тема все более нарастающего уровня стресса приобрела в современном обществе исключительное значение. Длительный стресс негативно влияет на здоровье, вызывает дисбаланс гормонов, нарушает обменные и иммунные процессы, играя ключевую роль в этиологии большинства заболеваний. Поэтому изучение механизмов развития стресса и поиск способов предотвращения его негативных последствий для организма является одной из наиболее актуальных проблем современной физиологии и смежных медико-биологических дисциплин. Хорошо известно, что все живые организмы в процессе своей повседневной деятельности неизменно сталкиваются с влиянием различных стрессогенных факторов. Особенности жизни людей в современном мире способствуют особенному росту частоты и разнообразия стрессорных воздействий, влияния которых могут значительно отличаться в зависимости от их вида, длительности и интенсивности. Между тем, специфика действия разных по природе и длительности видов стресса на ключевые физиологические функции во многом остается неизученной, что негативно сказывается на понимании механизмов патогенеза и разработке методов лечения стресс-индуцированных расстройств. В связи с этим, актуальность диссертационного исследования Д.В. Скрипкиной, посвященного выяснению изменений в метаболических процессах, эндокринных и иммунных функциях, а также ноцицептивной чувствительности после

многократных чередующихся стрессорных воздействий разной длительности, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационном исследовании впервые продемонстрированы разнонаправленные изменения эндокринных, метаболических, иммунных показателей и ноцицептивной чувствительности у крыс в разные временные периоды действия многократного многокомпонентного мягкого стресса. Показано снижение уровня кортикостерона в крови к окончанию 1-й и 2-й недель стрессорной нагрузки с последующим его восстановлением к 3-й и 4-й неделям. Отмеченные при этом отсутствие наблюдающегося в контроле увеличения массы тела в 1-ю неделю и уменьшение её прироста в последующие временные периоды сопровождались увеличением уровня глюкозы к окончанию 2-й недели, но не через 1, 3 или 4 недели стрессорного воздействия. При этом, как установлено автором, 2-я и 4-я неделя многократных стрессорных нагрузок характеризуются значимым снижением уровня ИЛ-4 в сыворотке крови при увеличении концентрации ИЛ-10 через 2, 3 и 4 недели после начала воздействия. В свою очередь, процент лизиса эритроцитов, как показатель функциональной активности системы комплемента крови, возрастает через 2 недели ежедневных чередующихся стрессорных нагрузок, но практически не отличается от контроля к окончанию 3-й и 4-й недель хронического стресса. Наряду с этим впервые установлено, что многократный мягкий стресс вызывает усиление эмоционального компонента ноцицепции, но только через 1 неделю воздействия, и не оказывает влияния на перцептуальный компонент ноцицептивной чувствительности. Также впервые обнаружено, что ежедневные чередующиеся стрессорные нагрузки приводят к появлению отсутствующих у интактных животных корреляций между показателями ноцицепции, эндокринных, метаболических и иммунных процессов, количество которых нарастает к окончанию 3-й недели воздействия.

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

Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений, поскольку она обеспечена современными научным и методологическим уровнем работы, применением адекватных современных методов и подходов, которые соответствуют цели и задачам исследования, достаточной репрезентативностью исследуемых выборок, убедительностью полученных фактических данных и их корректным статистическим анализом. Положения, выносимые на защиту, в достаточной мере обоснованы и подкреплены конкретными результатами. Выводы соответствуют поставленным в диссертации задачам, вытекают из полученных при их решении экспериментальных данных и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

### **Полнота изложения основных результатов в научной печати**

Основные результаты исследования опубликованы в 8 печатных работах, в том числе в 3 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций материалов кандидатских диссертаций по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на 4 научно-практических конференциях – отечественных, с международным участием и имеющих статус международных.

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

Полученные в диссертационном исследовании данные могут быть использованы в научно-исследовательской работе и быть полезными для клинической практики. Теоретическое значение работы состоит в расширении знаний о физиологических процессах, лежащих в основе формирования негативных последствий хронического стресса у млекопитающих. Результаты исследования, демонстрирующие специфический характер изменений в ноцицепции, иммунных, эндокринных и метаболических показателях при разной продолжительности стрессорного воздействия способствуют более глубокому пониманию динамики развития реакции организма на длительный многокомпонентный стресс. В практическом аспекте полученные в работе данные уточняют

этиопатогенетические механизмы формирования стресс-индуцированных расстройств и открывают перспективы для разработки новых подходов к профилактике и/или коррекции эндокринных, иммунных и метаболических нарушений, а также болевых синдромов, являющихся следствиями хронических стрессорных нагрузок. Материалы исследования целесообразно использовать в курсе преподавания нормальной физиологии, патологической физиологии, эндокринологии и иммунологии.

### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа Скрипкиной Д.В. построена по классическому принципу и содержит все необходимые разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследований», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений» и «Список литературы». Работа изложена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 15 таблицами. Список литературы включает 234 источника, 45 из них отечественные и 189 – зарубежные.

### **Общая характеристика работы**

Раздел «**Введение**» содержит все необходимые сведения о диссертационной работе, включая актуальность и степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, его научную новизну и практическую значимость, методологию и использованные методы. Выдвинутые цель и задачи научного исследования, как и положения, выносимые на защиту, отражают смысл проделанной работы.

Глава «**Обзор литературы**» подготовлен с использованием основных отечественных и зарубежных научных трудов по теме исследования и достаточно подробно характеризуют основные достижения медико-биологической науки в области физиологии стресса, изучения нейрогуморальных механизмов и нейроиммуноэндокринных взаимодействий при стрессорных реакциях, роли в них цитокинов и системы комплемента крови. Также подробно проанализированы имеющиеся в литературе данные об особенностях обменных процессов и изменениях ноцицептивной чувствительности в условиях стрессорных

воздействий. Содержание обзора полностью соответствует теме исследования, содержит необходимые сведения для обоснования экспериментальной части диссертации и свидетельствует о высокой научной эрудированности автора.

В разделе, посвященном **материалам и методам исследований**, автор приводит информацию об условиях содержания экспериментальных животных, обосновывает и характеризует выбранную модель стрессорного воздействия, в достаточной мере подробно описывает методы регистрации показателей ноцицептивной чувствительности и массы тела крыс, определения концентраций кортикостерона и глюкозы в крови, уровня цитокинов и функциональной активности системы комплемента крови животных, объясняет выбор методов статистического анализа полученных данных. Следует отметить использование в работе комплексного подхода, потребовавшего от исследователя уверенного владения всеми указанными методами и определившего качественно новый уровень полученных результатов. Несомненным достоинством этого раздела работы является наглядное представление различных этапов многокомпонентного стрессорного воздействия, экспериментальных групп и достаточно сложного дизайна экспериментов с помощью легко читаемых таблиц и схемы.

Глава **«Результаты исследования»**, изложенная на 22 страницах, структурирована в соответствии с поставленными в работе задачами и содержит семь параграфов. Глава отличается последовательным и логичным изложением экспериментального материала, полученного на отдельных этапах исследования с использованием разных методических подходов. Все данные иллюстрированы понятными таблицами и графиками, отражающими результаты статистического анализа. В конце каждого параграфа приводится резюме, подводящее итоги выполненной работы, что существенно облегчает восприятие и обобщение представленного материала. Содержание раздела свидетельствует, что все поставленные в работе задачи решены.

Четвертая глава посвящена **обсуждению результатов исследования**. Автор адекватно оценивает полученные экспериментальные результаты и, привлекая достаточное количество литературных источников, сопоставляет свои данные с

результатами ранее выполненных работ по изучению влияния острого и хронического стресса на показатели эндокринных и обменных процессов, параметры ноцицептивной чувствительности. Особое внимание в конце главы автор уделяет анализу выявленных им закономерностей стресс-индуцированных сдвигов в иммунных функциях и их ассоциации с обнаруженными изменениями в эндокринных, метаболических показателях и ноцицептивной чувствительности. В разделе «**Заключение**» Д.В. Скрипкина подводит основные итоги работы, оценивает научную и практическую значимость полученных результатов.

Диссертация завершается восемью **выводами**, списком использованных сокращений и списком цитируемой литературы.

В целом диссертация производит хорошее впечатление. Она изложена в доступной форме, грамотным, научным языком, читается легко и с интересом. Текст хорошо выверен, практически не содержит опечаток. Все заимствованные сведения сопровождаются корректными ссылками на источники.

**Автореферат** изложен на 24 страницах, соответствует требованиям ВАК РФ, полностью отражает основное содержание диссертации, её результаты, положения и выводы, содержит сведения о личном вкладе автора и перечень опубликованных работ по теме исследования.

### **Замечания и вопросы по диссертации**

При общей положительной оценке диссертационной работы Д.В. Скрипкиной имеются некоторые замечания по её оформлению:

1. В таблице 1 (стр. 52 диссертации) продолжительность действия таких стрессорных факторов как загрязненная клетка, пищевая депривация, тесная клетка, удаление опилок указано как 10.00 – 10.00 (24 часа), тогда как в текстах диссертации и автореферата для них указано 12 часов.

2. В таблицах 3, 5–8 (с. 64, 68–75 диссертации) не расшифрованы приведенные в них обозначения статистически значимых межгрупповых различий, что затрудняет их чтение.

3. На рисунках 2–6 (с. 64–74 диссертации) не указано, демонстрирует ли высота столбцов абсолютное значение показателя или его среднее значение

(медиану) по группе. Если это среднее значение (медиана), то на графиках должны быть представлены ошибка среднего (квартили).

В порядке дискуссии хотелось бы также получить ответы на следующие вопросы:

1. Что предопределило выбор вида, длительности и последовательности отдельных стрессогенных факторов в Вашей модели стресса?

2. Как Вы полагаете, является ли обнаруженное Вами снижение уровня кортикостерона в крови к окончанию 1-й и 2-й недель многократного мягкого стресса его негативным эффектом или это проявление адаптации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к многократным стрессорным воздействиям?

3. Оценивали ли Вы различия исходных показателей (масса, перцептуального и эмоционального компонентов ноцицепции) между группами крыс, впоследствии подвергнутых стрессорному воздействию разной длительности? Не могут такие исходные индивидуальные особенности организма предопределять физиологические последствия стресса?

### **Заключение**

Диссертация Скрипкиной Дарьи Викторовны на тему: «Физиологические показатели у крыс после хронического непредсказуемого мягкого стресса разной длительности», выполненная под руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора РАН Перцова Сергея Сергеевича является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – характеристика изменений в ключевых физиологических показателях организма после многократных чередующихся стрессорных воздействий разной длительности.

По методическому уровню, научной новизне, теоретической и 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

25.01.2024 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Скрипкина Дарья Викторовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

**Официальный оппонент:**

доктор биологических наук,  
заведующий лабораторией  
кортико-висцеральной физиологии  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Институт физиологии  
им. И.П. Павлова Российской академии наук

«07» февраля 2025 г.

Любашина Ольга Анатольевна

Подпись руки Любашина ОА удостоверяю  
Любашина ОА  
«07» 2025 г.



**Контактная информация:**

Любашина Ольга Анатольевна, д.б.н.  
Институт физиологии им.И.П.Павлова РАН  
199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6.  
тел. 8 (813) 70 72-501  
e-mail: lyubashinaoa@infran.ru