



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ»  
(ФГБНУ «НИИОПП»)

125315 Москва, ул.Балтийская, д.8  
тел: (499) 151-17-56  
факс (495) 601-23-66  
ИНН 7712029348 КПП 774301001  
ОКПО 01898546 ОГРН 1037700256880

E-mail: niiopp@mail.ru  
Интернет: www.niiopp.ru

№403-01/

43

«04» февраля 2025 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «НИИОПП»

профессор, член-корреспондент РАН,  
д.м.н. Морозов Сергей Георгиевич



«04» февраля 2025 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы Скрипкиной Дарьи Викторовны на тему «**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 исследования.**

Диссертационная работа Скрипкиной Д.В. посвящена изучению динамики системных процессов, развивающихся в условиях действия хронического мягкого стресса (ХМС) и направленных на формирование новых связей в нейроиммунноэндокринной сети, функционирование которой позволит организму успешно адаптироваться к аллостатической нагрузке. По данным социологических исследований в области долгосрочных тенденций изменения показателей уровня благополучия людей, в современном обществе неуклонно увеличивается частота стрессовых переживаний. Стресс, понимаемый в этом контексте как негативный эмоциональный опыт, сопровождающийся биохимическими, физиологическими и поведенческими изменениями, затрагивает большую часть населения индустриальных стран. В США и Северной Европе 60-80% респондентов 40-50 лет периодически испытывали стресс, а 15% находились в состоянии стресса регулярно (Geiker et al., 2017). Результаты опроса Всероссийского центра изучения общественного мнения России, проведенного в апреле 2024 г., показали, что "в общей сложности с разной периодичностью со стрессом сталкиваются 9 из 10 наших сограждан (90%)», 20% россиян испытывают стресс на регулярной основе, а 6% живут в непрерывном стрессе. Эпидемиологические наблюдения указывают на корреляцию между связанной со стрессом дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и проблемами с соматическим (метаболический синдром, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем) и психическим

(тревожность, депрессия, нарушения пищевого поведения) здоровьем. Эти нарушения обычно связаны с хроническим воспалением, указывающим на дисрегуляцию иммунной системы. Широкое распространение заболеваний, связанных со стрессом, ставит проблему изучения нейрогуморальных, метаболических и иммунных механизмов, лежащих в основе изменений системной организации физиологических функций у человека в условиях хронического стресса, в ряд перспективных направлений медико-биологической науки. В настоящее время не вызывает сомнения, что хронические непредсказуемые стрессоры умеренной силы, которые часто испытывают люди, могут отражаться на состоянии физического и психического здоровья индивида на протяжении всей дальнейшей жизни. Однако конкретные механизмы такого воздействия остаются под вопросом. Этические соображения в исследованиях с участием людей не позволяют полностью понять фенотипические изменения, происходящие у конкретного человека, и то, как его здоровье ухудшается в краткосрочной или долгосрочной перспективе. В связи с этим необходимо проведение доклинических исследований на животных. Модель ХМС является одной из наиболее этиологически релевантных моделей стресс-индуцированных патологий, в первую очередь, депрессивных расстройств, с доказанной внешней, конструктивной и прогностической валидностью. В работе Скрипкиной Д.В. была поставлена цель изучить закономерности формирования нейроиммунноэндокринного ответа на разных временных отрезках воздействия ХМС, что, с учетом вышеприведенных сведений, свидетельствует о несомненной актуальности данного диссертационного исследования.

#### **Научная новизна исследования.**

В работе получены новые данные об особенностях изменения одного из показателей функционирования эндокринной системы - уровня кортикостерона в сыворотке крови у животных - в зависимости от длительности непредсказуемого ХМС. Автор установил, что многократное предъявление чередующихся стресс-факторов в течение 1 и 2 недель приводит к снижению уровня сывороточного кортикостерона, а дальнейшая стимуляция в течение 3-й и 4-й недели сопровождается нормализацией этого показателя. В работе Скрипкиной Д.В. получены новые данные о специфике изменения показателей обменных процессов у крыс – массы тела и содержания глюкозы в крови – в условиях ХМС. Установлено, что животные, подвергнутые многократным чередующимся стрессорным нагрузкам в течение 1-й недели, характеризуются отсутствием наблюдающегося в норме увеличения массы тела. В следующие временные периоды темпы роста крыс ниже по сравнению с контролем. Уровень глюкозы в крови, напротив, увеличивался по сравнению с показателями контрольной группы после 2-х недель ХМС. Интересно, что после 1, 3 или 4 недель ХМС уровень глюкозы не отличался от соответствующих референсных значений. В работе получены приоритетные данные об особенностях динамики противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-4 в сыворотке крови в условиях длительного стрессирования. Направленность сдвигов была противоположной для этих аналитов: уровень ИЛ-10 увеличивался, а уровень ИЛ-4, напротив, снижался на всех сроках ХМС. В работе впервые показано, что функциональная активность системы комплемента крови (классический путь) увеличивается через 2 недели ХМС, а в течение 3 и 4 недели возвращается к нормальным значениям. В диссертации получены оригинальные данные об изменении различных компонентов болевой чувствительности в ходе ХМС: статистически значимое усиление эмоционального компонента болевой реакции по сравнению с исходным значением наблюдали только на раннем сроке - через 1 неделю ХМС. Весьма интересными представляются выявленные автором новые корреляционные связи, возникающие в процессе ХМС между показателями ноцицепции, эндокринных и иммунных процессов, а также обмена веществ. Характер этих корреляций зависит от длительности аверсивных воздействий. По мнению автора, полученные данные иллюстрируют дисрегуляцию физиологических функций в ранние периоды ХМС с дальнейшей реализацией адаптивных

процессов и тесного межсистемного взаимодействия на поздних сроках многократных предъявлений различных стрессогенных факторов.

### **Общая характеристика работы.**

Диссертация Скрипкиной Д.В. является завершенным научным трудом, построенным по традиционной схеме, и включает «Введение», основные разделы («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов»), «Заключение», «Выводы». Список цитируемой литературы (234 источника, из них 45 отечественных) свидетельствует о широком охвате автором современных научных данных и хорошей осведомленности в вопросе о состоянии разработанности темы в мировой науке на текущий момент. перечнем используемых сокращений и списком цитируемой литературы. Список литературы хорошо выверен и соответствует требованиям ГОСТ. Материалы диссертации изложены на 135 страницах машинописного текста и сопровождаются 15 таблицами и 8 рисунками, которые иллюстрируют ключевые моменты работы.

В разделе «Введение» показана актуальность выбранной темы, обозначены цель и задачи исследования, лаконично сформулированы положения, выносимые на защиту. В разделе «Обзор литературы» автор описывает классические и современные представления о стрессе, иммунные процессы, участвующие в формировании стресс-реакций. Подробно изложены различные аспекты деятельности некоторых эндокринных систем в условиях аверсивных воздействий. Описаны механизмы обменных процессов у животных, включая обмен глюкозы и изменения массы тела. Детально изложены отдельные представления об особенностях ноцицептивной чувствительности у млекопитающих в состоянии стресса. В целом, обзор достаточно полно знакомит читателя с современным уровнем развития проблемы и освещает малоизученные аспекты темы. В главе «Материалы и методы исследования» представлен подробный протокол проведения экспериментов, описана модель стрессорного воздействия, методы исследования параметров ноцицептивной чувствительности, метаболических показателей у крыс, детально изложен протокол иммуноферментного анализа содержания изученных цитокинов и кортикостерона, определение функциональной активности системы комплемента в крови животных, дано аргументированное описание статистического анализа полученных данных. В главе «Результаты исследований» последовательно приводятся экспериментальные данные и результаты корреляционного анализа физиологических показателей у животных разных групп. В главе «Обсуждение результатов» достаточно полно и корректно сопоставлены и обобщены полученные результаты экспериментальных исследований. Отдельно подчеркивается, что применение в данном исследовании интегративного подхода в сочетании с методами многомерной статистики (в том числе, корреляционного анализа) позволило установить неизвестные ранее изменения эндокринных, метаболических и иммунологических параметров, показателей болевой чувствительности у крыс на разных сроках хронического непредсказуемого мягкого стресса. Завершается диссертация выводами, отражающими основное содержание работы в соответствии с поставленными задачами.

Работа написана правильным научным языком, читается с интересом и представляет собой единое целое, отдельные части которого логично связаны между собой. Все заимствованные сведения сопровождаются корректными ссылками на источники.

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

Эксперименты проведены на достаточной по объему выборке животных, в соответствии с рекомендациями «resource equation method» для поисковых исследований (Festing, Altman, 2002). Статистическая обработка данных выполнена с применением адекватных методов биометрики, включая корреляционный анализ, что позволяет обобщать полученные данные. Положения и выводы, сделанные на основе полученных в

работе данных, подкреплены фактическими результатами, которые наглядно представлены в таблицах и на рисунках.

### **Содержание автореферата.**

Автореферат диссертации соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные идеи и выводы диссертации, показывает вклад автора в проведенное исследование, степень новизны и практической значимости полученных результатов, содержит сведения об организации, в которой выполнялась диссертация, об оппонентах и ведущей организации, о научных консультантах соискателя, приводится список публикаций автора, отражающих основные научные результаты диссертации.

### **Вопросы и замечания по диссертации.**

Наряду с отмеченными достоинствами диссертации, следует указать, что в работе проведены результаты только одной серии экспериментов, что, безусловно, несколько затрудняет интерпретацию полученных данных. В связи с этим возникает ряд вопросов.

1. Автор получил интересные данные о динамике уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и ИЛ-4) и кортикостерона в сыворотке крови крыс. Обсуждая полученные результаты, автор, опираясь на данные литературы, высказывает предположение, что производство макрофагами ИЛ-10 возрастает под действием глюкокортикоидов. Однако в 1-2 недели эксперимента наблюдается рост уровня ИЛ-10 на фоне сниженного содержания кортикостерона. Не противоречит ли это высказанной гипотезе?
2. Отсутствие нарастания массы тела в 1-ю неделю ХМС приведено только для одной группы. Наблюдалась ли такая закономерность в других опытных группах?
3. Модель ХМС, созданная, в первую очередь, для изучения развития депрессивно-подобных состояний у животных, симптомы которых выявляются в ряде поведенческих тестов. В данной работе оценка поведенческих эффектов стресса в разные периоды воздействия не проводилась. На основании данных литературы можно ли провести какие-то параллели между закономерностями изменения метаболического и эндокринно-иммунного статуса и нарушениями поведения в соответствующих временных точках?
4. Исследование проведено на взрослых молодых крысах-самцах. Хорошо известно, что воздействие стресса в критические периоды развития мозга, характеризующиеся повышенной нейропластичностью и повышенной чувствительностью к эпигенетическим эффектам стресса, может оказывать долгосрочное программирующее воздействие на определенные нейронные сети, что приводит к стойким нейроэндокринным и нейроиммунным нарушениям. Одним из критических периодов развития организма является подростковый возраст (обычно это возраст 21-28 дней, время отсадки от матери). Есть ли какие-то данные литературы о том, как в условиях эксперимента на грызунах ХМС отражается на динамике оцененных в работе показателей у крыс подросткового возраста и у старых животных?
5. Как влияет ХМС разной длительности на нейроэндокринноиммунный статус самок?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Скрипкиной Дарьи Викторовны на тему: «Физиологические показатели у крыс после хронического непредсказуемого мягкого стресса разной длительности» (научный руководитель – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. РАН С.С. Перцов), представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5 - Физиология человека и животных, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для нормальной физиологии, патофизиологии и фундаментальной медицины. Выполненные автором комплексные исследования открывают новые подходы для решения фундаментальной научной проблемы – выяснения физиологических и нейроэндокринноиммунных механизмов уязвимости к действию хронического стресса, развития стресс-индуцированных заболеваний или адаптации к стрессу и формированию стрессоустойчивости в динамике постоянного воздействия стрессоров слабой интенсивности. Работа выполнена автором лично и свидетельствует о его высокой профессиональной подготовленности. По своей актуальности, методологическому подходу, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 18 марта, 26 октября 2023 г., 25 января 2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной 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

Отзыв на диссертационную работу Скрипкиной Д.В. обсужден и одобрен на заседании Отдела общей патофизиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол заседания №1 от «13» января 2025 года.

Ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»  
доктор биологических наук

Подпись

Хлебникова Надежда Николаевна

Дата 04 февраля 2025 г.

Подпись д.б.н. Хлебниковой Н.Н. заверяю  
ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИОПП», к.м.н.



Кожевникова Елена Николаевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Адрес: 125315, Российская Федерация, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8. Телефон: +7 (499) 151-17-56. E-mail : [niiopp@mail.ru](mailto:niiopp@mail.ru) Web-сайт организации: <https://www.niiopp.ru>.