

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России, д.м.н., профессор,
Н.И. Крихели



«27» марта 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Мухиной Александры Юрьевны «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтцина у крыс», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология.

1. Актуальность темы выполненной работы.

Нормальную микробиоту макроорганизма в настоящее время рассматривают как первичную мишень приложения любого внешнего воздействия. Установлено, что воздействия на макроорганизм различных экзогенных и эндогенных факторов могут приводить к дисбиозу – количественным и/или качественным изменениям микробиоценоза в разных биотопах организма человека, в том числе, в биотопе толстой кишки.

Одним из факторов формирования дисбиотических нарушений является стресс. Высокий уровень психосоциального стресса в современном обществе также является актуальной медико-социальной проблемой. По данным ряда авторов, около 70 % населения Российской Федерации и других стран ежемесячно испытывают психосоциальный стресс высокого и среднего

уровня. Экспериментально доказано, что хроническое стрессорное воздействие повышает риск возникновения соматических патологических состояний, таких как сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений метаболизма, заболеваний желудочно-кишечного тракта. В ряде клинических исследований показана связь высокого уровня стресса и изменения проницаемости кишечного барьера, транслокации условно-патогенных микроорганизмов, воспалительных реакций.

В качестве перспективных препаратов для коррекции стресс-индуцированных сдвигов в составе микробиоценоза толстой кишки могут выступать регуляторные пептиды, обладающие высокой полифункциональной биологической активностью и играющие важную роль в поддержании гомеостаза организма как в физиологических условиях, так и при развитии общего адаптационного синдрома. Одним из представителей данного класса биологически активных веществ является тафтцин-ПГП, обладающий выраженным анксиолитическим и антидепрессантным действием, а также имеющий периферические эффекты.

Все вышеуказанное свидетельствует о высоком уровне актуальности диссертационной работы Мухиной А.Ю. как в практическом плане для разработки новых эффективных способов коррекции стресс-индуцированного дисбиоза, так и для фундаментальной науки в виде расширения существующих представлений о роли регуляторных пептидов в регуляции стресс-индуцированных процессов в организме.

В связи с этим, цель и задачи исследования, поставленные Мухиной А.Ю., являются современными и перспективными.

2. Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Диссертационная работа Мухиной Александры Юрьевны «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтцина у крыс» выполнена в соответствии с основным планом научно-

исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ гос. регистрации АААА-А15-115120110096-5) и представляет собой исследование взаимосвязи изменений состава микробиоты, морфометрических показателей толстой кишки и функций нервной системы крыс в условиях иммобилизационного стресса, а также возможностей коррекции развившихся стресс-индуцированных сдвигов с помощью тафтцина-ППП.

3. Новизна исследования и полученных результатов.

Научная новизна диссертационного исследования Мухиной А.Ю. и полученных ей результатов не вызывает сомнений. Автором проведен комплексный анализ состава микробиоценоза толстой кишки, показателей ее морфофункционального состояния, функций нервной системы, содержания кортикостерона, а также корреляционных взаимоотношений данных показателей в условиях иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ППП. Впервые проведено комплексное исследование состояния микробиоценоза толстой кишки в условиях хронического иммобилизационного стресса с изучением удельного содержания отдельных представителей микробиоты, частоты их встречаемости и других характеристик.

В частности, изучено влияние тафтцина-ППП на количественный и качественный состав мукозальной микробиоты и морфофункциональное состояние стенки толстой кишки при хроническом иммобилизационном стрессе. Впервые выполнено комплексное исследование эффектов тафтцина-ППП на поведенческие реакции и содержание кортикостерона в сыворотке крови у крыс в условиях стресса. Определены дозы тафтцина-ППП, обладающие выраженным корригирующим влиянием на стресс-индуцированные сдвиги исследованных показателей в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Мухиной А.Ю. выполнен анализ корреляционных взаимоотношений изменения исследованных патофизиологических и микробиологических параметров в условиях стресса и применения тафтцина-ППП.

О высокой степени научной новизны свидетельствует и получение автором патента РФ на изобретение: «Применение пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (селанка) для коррекции дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе» (патент на изобретение №2681217 от 05.03.2019 г.).

О достоверности результатов работы, сформулированных выводов и научных положений свидетельствует использование автором современных, информативных методов оценки исследованных показателей и применение адекватных методов статистической обработки анализируемых данных

4. Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Данные, полученные в диссертационном исследовании Мухиной А.Ю., расширяют существующие представления о биологической полифункциональности регуляторных пептидов и их роли в развитии адаптивных реакций организма. Выявленные диссертантом особенности корреляционных взаимосвязей между исследованными показателями способствуют расширению существующих представлений о механизмах развития стресс-индуцированного дисбиоза и функционировании оси кишечник-мозг, а также способствуют разработке новых патогенетически обоснованных подходов к коррекции патологии, связанной с нарушением физиологических процессов и их регуляции в условиях дисбиоза.

Вышеизложенное определяет значимость работы Мухиной А.Ю. для теоретической медицины и медико-биологических наук.

Практическое значение диссертационной работы состоит в том, что полученные автором данные обуславливают возможность разработки новых патогенетически обоснованных методов коррекции стресс-индуцированного дисбиоза с учетом выраженности и направленности действий тафтцина-ППП. Кроме того, проведенное исследование определяют необходимость учёта вы-

явленных эффектов пептида при его клиническом использовании у пациентов с тревожными состояниями.

Научно-практическая значимость определяется также возможностью использования полученных Мухиной А.Ю. результатов в учебном процессе медицинских и биологических вузов для иллюстрации биологической полифункциональности регуляторных пептидов, в том числе их роли в адаптивных реакциях организма, а также плейотропности фармакологических эффектов препаратов, созданных на их основе.

5. Личный вклад автора.

Диссертационная работа и автореферат являются самостоятельным научным трудом автора. Автор лично выполнил обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сформулировал цель и задачи работы. Диссертантом проведены экспериментальные серии моделирования стресс-индуцированного дисбиоза, осуществлено введение изучаемого пептида, выполнен вывод животных из эксперимента, взятие материала для исследования, изучение качественного и количественного состава микробиоценоза муцинового слоя толстой кишки, исследование морфофункционального состояния толстой кишки, функций нервной системы, содержания кортикостерона в сыворотке крови у экспериментальных животных (крыс). Автором выполнена статистическая обработка, анализ, трактовка и обобщение полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, позволяющие решить поставленные в работе задачи и достичь заявленной цели.

6. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные результаты способствуют расширению существующих представлений о патофизиологических механизмах развития и возможностях патогенетически обоснованной коррекции стресс-индуцированного дисбиоза, функционировании оси кишечник-мозг. Полученные результаты представляют значительный интерес для микробиологов, патофизиологов, гастроэн-

терологов, патологоанатомов, физиологов, биохимиков и фармакологов для более глубокого понимания стресс-индуцированных изменений в толстой кишке и возможностей их патогенетической коррекции. Кроме того, полученные данные следует учитывать при клиническом использовании препарата «Селанка», созданного на основе тафтцина-ПГП.

Результаты исследования Мухиной А.Ю. используются в работе сектора регуляторных пептидов Института молекулярной генетики Российской академии наук. Материалы диссертации используются в лекционных курсах кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, кафедры патофизиологии и кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета; кафедры микробиологии и вирусологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера.

7. Количество печатных работ.

Результаты настоящей диссертации изложены в 11 публикациях в центральной и региональной печати, из них 4 – в ведущих российских рецензируемых журналах, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (2 из них – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus), 1 – патент РФ на изобретение.

8. Содержание диссертации и степень её завершенности.

Диссертация построена традиционно. Во введении приведено обоснование актуальности темы на основе краткого аналитического обзора литературы, исходя из которого, соискатель четко формулирует цель и соответствующие ей задачи исследования, информативно излагает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Кроме этого, во введении ясно изложены основные положения, выносимые на защиту, методология исследования, приведены сведения о личном вкладе автора, апробации основных результатов исследования и полноте их представления в публикациях. Первая глава представляет собой аналитический обзор литературы, включающий современные данные о роли микробиоты толстой кишки в поддержа-

нии гомеостаза, подходы к оценке взаимосвязей между функциональным состоянием микробиоты и функций нервной системы, современные взгляды на роль стресса в изменении состава микробиоты, описание отдельных биологических и фармакологических эффектов тафтцина-ПГП.

Во второй главе автор приводит характеристики экспериментальных групп животных и пептида, схемы, дозы и способы введения препарата, описана экспериментальная модель стрессорного воздействия, методики забора биологического материала и определения изучаемых показателей, указаны использованные методы статистической обработки результатов.

Далее следуют пять глав собственных исследований. Диссертант последовательно описывает полученные в ходе работы результаты изучения микробиологических, морфологических, поведенческих, биохимических показателей в условиях хронического иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ПГП. Далее соискатель представляет обширный анализ корреляционных взаимосвязей между исследованными параметрами. В заключении автор анализирует основные положения диссертационного исследования с использованием широкого диапазона литературных данных.

Выводы и практические рекомендации, представленные в работе, имеют достаточную смысловую и фактическую аргументацию, логично связаны между собой, основаны на достоверных статистических данных и полностью отражают решение поставленных задач. Список использованной литературы включает достаточное количество литературных источников: 84 отечественных и 114 зарубежных. Завершающая часть работы включает себя приложение с цифровыми значениями коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между исследованными показателями. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и содержит 14 таблиц и 15 рисунков.

Основные положения, выносимые автором на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые теоретические закономерности, установленные автором, имеют логическое подтверждение в тексте. Все полученные данные статистически корректно обработаны, что позволяет сделать заклю-

чение об обоснованности и достоверности представленных результатов, сформулированных выводов и положений, которые отражают научную новизну и практическую значимость выполненного исследования.

В целом, диссертационная работа Мухиной А.Ю. представляет собой тщательно спланированное научное исследование, выполненное с применением современных и адекватных методов исследования. Содержание представленных материалов свидетельствует о полной завершенности данного диссертационного исследования.

9. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Все материалы в работе изложены в логичной последовательности. Цель и задачи, поставленные в диссертационной работе Мухиной А.Ю., четко сформулированы, корректны и соответствуют объему проведенных научных исследований. Объем выборки достаточен для статистической обработки. Используемые методы исследования современны, адекватны поставленным задачам. Все лабораторные исследования проведены на сертифицированном оборудовании согласно инструкциям. Результаты статистически достоверны. Выводы диссертации основаны на достаточном клиническом материале, обоснованы, вытекают из экспериментальных данных и в полной мере отражают результаты исследований. Основные научные положения, выдвинутые на защиту, следует считать аргументированными и всесторонне доказанными.

По представленной диссертационной работе принципиальных замечаний нет. Диссертация не содержит некорректных заимствований без ссылок на авторов, прошла апробацию, а ее результаты были доложены и обсуждены на конференциях различного уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мухиной Александры Юрьевны «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтцина у крыс», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Бобынцева Игоря Ивановича и доктора биологических наук, доцента Медведевой Ольги Анатольевны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит современное решение актуальной задачи – комплексного исследования взаимосвязи изменений состава микробиоты, морфометрических показателей толстой кишки и функций нервной системы крыс в условиях иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ПП, что может способствовать разработке патогенетически обоснованных методов коррекции стресс-индуцированного дисбиоза.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, научной и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мухина Александра Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв на диссертационную работу Мухиной А.Ю. «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтцина у крыс», обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры микробиологии,

вирусологии, иммунологии и кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России («27» марта 2020 г., протокол № 5/20).

Доктор медицинских наук, профессор,
03.02.03 – микробиология (медицинские науки),
профессор кафедры микробиологии, вирусологии,
иммунологии
«27» марта 2020г.

Ипполитов
Евгений Валерьевич

Доктор медицинских наук, профессор,
14.03.03 – патологическая физиология
(медицинские науки) заведующий кафедрой
патологической физиологии
«27» марта 2020г.

Малышев
Игорь Юрьевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473, г. Москва, улица Делегатская, д.20, стр. 1; +7 (495) 609-67-00; <https://www.msmsu.ru/>; e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись профессора Е.В. Ипполитова и профессора И.Ю. Малышева
заверяю

«27» марта 2020г.

МП

