

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России Червинца Вячеслава Михайловича на диссертацию Мухиной Александры Юрьевны на тему «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафцина у крыс» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология.

1. Актуальность избранной темы.

Нормальная микробиота представляет собой эволюционно созданный «биологический барьер» макроорганизма, позволяющий ему существовать в нашей биосфере. Качественное и количественное соотношение популяций микробов в отдельных биотопах является чрезвычайно чувствительным индикатором состояния человеческого организма.

Нарушение нормомикробиоценоза кишечника может возникать при воздействии различных факторов экзогенной и эндогенной природы, одним из таких факторов является стресс.

В последнее время увеличивается количество публикаций, рассматривающих стресс не только как неспецифическую адаптивную реакцию организма, но и как гетерогенную динамическую реакцию организма, которая запускается нелинейными взаимодействиями медиаторов и потенциально вызывает повреждения различных систем организма на системном, клеточном и молекулярном уровнях, в том числе способствуя развитию патологии желудочно-кишечного тракта за счет провоспалительных эффектов, изменения проницаемости кишечного барьера, модуляции состава микробиоценоза. Важнейшим аспектом изменения состояния толстой кишки

и микробиоты в условиях стресса является коммуникация посредством оси «микробиота-кишечник-мозг», что обуславливает актуальность выполненной работы.

Изучение роли регуляторных пептидов, к числу которых принадлежит использованный в диссертационном исследовании Мухиной А.Ю. тафтцин-ППП, является актуальным направлением современной медико-биологической науки. Учитывая широкий спектр биологических эффектов тафтцина-ППП и его способность оказывать влияние на различные звенья стрессорной реакции, диссертант вполне обосновано выдвинула и экспериментально подтвердила предположение о возможности использования данного препарата с целью коррекции стресс-индуцированного дисбиоза.

Обзором и критическим рассмотрением литературных данных, посвященных выбранной теме, автором логично обоснованы поставленные в работе задачи, решение которых подчинено достижению общей цели, связанной с изучением взаимосвязи изменений состава микробиоценоза толстой кишки животных, ее морфофункционального состояния, функций нервной системы, содержания кортикостерона в условиях хронического иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ППП.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Задачи исследования соответствуют теме работы. Для достижения поставленной цели автором проведен комплекс бактериологических, морфологических, поведенческих, биохимических и экспериментальных исследований, выполненный на достаточном количестве экспериментальных животных.

Выносимые автором на защиту положения логично и четко сформулированы, отражают наиболее значимые выявленные теоретические закономерности, подтвержденные результатами собственных исследований в тексте диссертации. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования являются обоснованными и закономерными, базируются на

полученном автором достаточном экспериментальном материале, и соответствуют современным научным представлениями по данной тематике.

Вышеуказанные данные позволяют считать научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, достаточно обоснованными.

3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность работы подтверждена достаточным объемом исследований (91 крыс-самцов Вистар), применением общепринятых и адекватных поставленным задачам экспериментальных моделей и методов исследований. Полученный материал обработан с применением методов статистической обработки согласно типу их распределения, что позволяет сделать заключение о достоверности полученных результатов, выводов и положений, отражающих научную новизну и практическую значимость исследования.

Впервые проведено комплексное исследование состояния толстокишечного микробиоценоза в условиях хронического иммобилизационного стресса с изучением удельного содержания представителей микробиоты и частоты их встречаемости. Впервые изучено влияние тафтцина-ПГП на количественный и качественный состав мукозной микробиоты и морфофункциональное состояние стенки толстой кишки при хроническом иммобилизационном стрессе. Впервые выполнено комплексное исследование эффектов тафтцина-ПГП на поведенческие реакции и содержание кортикостерона в сыворотке крови у крыс в условиях стресса. Впервые определены дозы тафтцина-ПГП, обладающие выраженным корригирующим влиянием на стрессиндуцированные сдвиги исследованных показателей в условиях хронического иммобилизационного стресса. Впервые выполнен патофизиологический анализ корреляционных взаимоотношений изменения исследованных показателей в условиях стресса и применения тафтцина-ПГП. Научную новизну работы также подтверждает факт получения патента РФ на изобретение по результатам исследования.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

В исследовании Мухиной А.Ю. представлены данные, расширяющие существующие представления о биологической полифункциональности регуляторных пептидов и их роли в развитии адаптивных реакций организма. При этом экспериментально полученные в диссертационной работе данные о возможности коррекции стресс-индуцированного дисбиоза с помощью тафтцина-ППТ могут быть использованы также и в практической медицине при применении его у больных с тревожными состояниями.

Полученные результаты способствуют расширению существующих представлений о механизмах развития стрессиндуцированного дисбиоза, о функционировании оси кишечник-мозг и способствуют разработке новых патогенетически обоснованных подходов к коррекции дизрегуляторной патологии.

Материалы диссертации используются в лекционных курсах кафедр микробиологии, вирусологии, иммунологии, патофизиологии, фармакологии Курского государственного медицинского университета; кафедры микробиологии и вирусологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера; научно-исследовательской работе сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ Института молекулярной генетики РАН.

5. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа Мухиной А.Ю. написана в классическом стиле с использованием понятного литературного языка, оформлена в соответствии с существующими требованиями и представляет завершённое исследование, так как в ней была достигнута поставленная цель и выполнены все задачи.

Работа изложена на 155 страницах печатного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические

рекомендации, список сокращений, список литературы с достаточным количеством источников (198, в том числе 84 отечественных и 114 зарубежных), а также приложение с табличным материалом. Диссертация содержит достаточный иллюстративный компонент, облегчающий восприятие информации и включающий 14 таблиц и 15 рисунков.

Во введении автор достаточно убедительно обосновал актуальность проблемы, ясно сформулировал цели и задачи исследования, представил научную новизну, практическую и теоретическую значимость полученных результатов, а также основные положения, выносимые на защиту, и данные апробации материалов исследования.

Обзор литературы изложен на 25 страницах текста и свидетельствует о глубоком понимании автором современных концепций взаимосвязи между функциональным состоянием микробиоты и функциями нервной системы, механизмов стрессиндуцированных изменений в состоянии толстой кишки и микробиоценоза, и возможных путей их коррекции. Детально проработанный обзор литературы служит основой для адекватного, критичного и квалифицированного подхода автора выбору методов исследования и анализа полученных результатов.

Подробное описание использованных моделей и методов исследования, препарата и методов статистического анализа нашло отражение во второй главе диссертации.

В третьей, четвертой, пятой, шестой и седьмой главах представлены результаты собственных исследований.

Заключение содержит детальный и глубокий разбор полученных результатов на основании современных научных представлений по данной тематике, с различных позиций критично и грамотно обсуждены возможные механизмы наблюдавшихся эффектов.

Выводы диссертационной работы и практические рекомендации логично вытекают из проведенной исследовательской работы и полностью основаны на полученных результатах.

Автореферат отражает основные положения и выводы, полностью соответствующие тексту диссертации. По материалам диссертации опубликовано 11 работ, из них 4 – публикации в журналах, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (2 из них – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus), 1 – патент РФ на изобретение.

Соответствие специальности

Кандидатская диссертация Мухиной А.Ю. полностью соответствует специальностям 03.02.03 – микробиология и 14.03.03 – патологическая физиология.

Принципиальных замечаний диссертация не вызывает. При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Влияет ли стрессовая ситуация на изменение степени патогенности условно-патогенной микрофлоры.
2. В отношении нормофлоры. Что известно об изменении биологических свойств лактобацилл, бифидобактерий кишечной палочки под влиянием стресса.


Заданные вопросы не умаляют достоинств выполненной работы и носят уточняющий характер.

6. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Таким образом, диссертация Мухиной А.Ю. «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтцина у крыс», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, направленной на исследование взаимосвязей между состоянием микробиоценоза, морфофункциональным состоянием толстой кишки, функций нервной

системы экспериментальных животных в условиях хронического иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ПТП, и имеющей существенное значение для микробиологии и патологической физиологии, что соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 01 октября 2018 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Мухина Александра Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (шифр специальности: 03.02.03 – микробиология), доктор медицинских наук, профессор  Червинец Вячеслав Михайлович

Адрес: 170100 г. Тверь, ул. Советская, д.4

Тел.+7(4822) 32-17-79. Факс +7(4822) 34-43-09, e-mail: info@tvigma.ru; chervinets@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Червинца Вячеслава Михайловича заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кандидат биологических наук, доцент Шестакова Валерия Геннадьевна

« 29 » апреля 2020 года

