

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России Червинца Вячеслава Михайловича на диссертацию Ворвуля Антона Олеговича на тему «Динамика состояния функций нервной системы, микробиоты и морфофункциональных показателей толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.11. Микробиология.

### Актуальность избранной темы

Актуальность выбранной темы обусловлена распространенностью проблемы дисбиоза среди населения, которая в настоящее время рассматривается не только как следствие неблагоприятных факторов (в частности, ксенобиотиков), но и в контексте концепции оси «мозг-кишечник-микробиота». Стрессорное воздействие на организм приводит к количественным и качественным изменениям состава микробиоценоза кишечника (дисбиозу), который, в свою очередь, способствует развитию нарушений функций нервной системы: повышению уровня тревожности, депрессии, когнитивным и мнестическим нарушениям.

Стресс способен активировать кишечно-мозговую ось через действие на гормональные и нервные пути, что, в свою очередь, приводит к нарушению барьерной функции кишечника и развитию качественных и количественных изменений кишечной микробиоты. Установлено, что стресс может сам приводить к изменению микробиологического ландшафта, так и изменения состава кишечной микробиоты, оказывают влияние на выраженность и характер ответа на стресс.

Изучение роли регуляторных пептидов, к числу которых принадлежит использованный в диссертационном исследовании Ворвуля А.О. АКТГ<sub>6-9</sub>-ППП, является актуальным направлением современной биомедицинских исследований. Учитывая широкий спектр биологических эффектов тафтцина-ППП и его

способность оказывать влияние на различные звенья стрессорной реакции, диссертант вполне обосновано выдвинул и экспериментально подтвердил предположение о возможности использования данного препарата с целью коррекции стресс-индуцированного дисбиоза.

Перспективным направлением медицинской науки является применение препаратов на основе регуляторных пептидов для коррекции стрессиндуцированного дисбиоза в связи с их полифункциональностью и практически полным отсутствием побочных эффектов. Одним из таких регуляторных пептидов является аналог адренокортикотропного гормона His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (АКТГ<sub>6-9</sub>-ППП).

Однако в настоящее время в литературе практически отсутствуют данные об эффектах АКТГ<sub>6-9</sub>-ППП в условиях хронического иммобилизационного стресса на состояние функций нервной системы, микробиоты и морфофункциональные показатели толстой кишки, уровни про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров свободно-радикального окисления и содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс. В связи с вышеизложенным, актуальность темы диссертационной работы Ворвуля Антона Олеговича не вызывает сомнений.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов исследования Ворвуля А.О. подтверждается достаточным объемом выборки, наличием контрольных групп сравнения, применением современных и адекватных методов исследования и статистической обработки полученных данных, основанных на актуальных данных отечественной и зарубежной литературы.

Основные положения, выносимые на защиту, обоснованы, четко сформулированы и адекватны цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы закономерно вытекают из положений, имеют подтверждение в тексте диссертации, основаны на достоверных данных, согласуются с современными научными представлениями, имеют важное

научное и практическое значения. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, достаточно обоснованы.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается применением адекватных дизайну исследования методам статистической обработки: были использованы параметрические (t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Ньюмана-Кейлса, точный тест Фишера) и непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна) вариационной статистики.

Новшеством работы является изучение корригирующего действие пептида АКТГ<sub>6-9</sub>-ППП на состав пристеночной микробиоты у крыс, его влияния на состояние функций нервной системы крыс (уровень депрессивности и тревожности) и на морфофункциональное состояние толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса. Также к научной новизне следует отнести оценку уровней про- и противовоспалительных цитокинов, показателей свободно-радикального окисления и кортикостерона у крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса и при применении пептида АКТГ<sub>6-9</sub>-ППП. Подтверждением научной новизны диссертационной работы является наличие патента «Применение пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro для профилактики дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе» (патент РФ №2770583 от 23.08.2023).

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в ходе исследования данные показали, что пептид АКТГ<sub>6-9</sub>-ППП в условиях хронического иммобилизационного стресса оказывает анксиолитическое, антидепрессантное действие на нервную систему, корригирует количественный и качественный состав пристеночной микробиоты толстой кишки, а также улучшает ее морфофункциональное состояние, снижает

уровни провоспалительных цитокинов, маркеров свободно-радикального окисления и кортикостерона.

Полученные результаты способствуют расширению существующих представлений о механизмах синтетических аналогов пептидов меланокортинового ряда, об их участии в регуляции в функционировании кишечно-мозговой оси в условиях стрессорного воздействия и способствуют разработке новых патогенетически обоснованных подходов к коррекции дизрегуляторной патологии.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертационная работа Ворвуля А.О. соответствует паспортам научных специальностей 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.11. Микробиология.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

Основные результаты исследования представлены в 13 научных работах, отражающих основные результаты диссертации: 4 статьи – в изданиях, включенных в международные базы данных Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts, Springer; 1 статья – в издании, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 обзорная статья, 6 публикаций в материалах конференций, 1 патент РФ на изобретение.

### **Структура и оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Ворвуля А.О. имеет традиционное построение, изложена на 140 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 1 главы с результатами собственных исследований, которая разделена на 4 подглавы, заключения, выводов, списка использованной литературы. Диссертационная работа, содержит 4 таблиц и 26 рисунков, которые содержат подробно проанализированные экспериментальные данные и делают изложенный материал более понятным

и доступным. Список литературы включает 313 источников, из которых 243 принадлежит иностранным авторам.

Во введении четко сформулирована цель и логично определены задачи для ее реализации, даны научная новизна, практическая значимость и характеристика диссертационной работы.

В первой главе представлен обзор литературы, состоящий из 4 подглав. В первой части обзора проведен анализ современных взглядов на структурно-функциональные механизмы в функционировании оси «микробиота - кишечник – мозг». Во втором разделе приводятся актуальные данные о влиянии стресса на проницаемость стенки кишечника. Далее автором охарактеризована меланокортиновая система, а также биологические эффекты природных и синтетических меланокортинов, в том числе и в условиях стрессорной нагрузки. В четвертой части обзора освещены отдельные биологические и фармакологические эффекты пептида АКТГ<sub>6-9</sub>-ПП.

Вторая глава диссертационной работы посвящена детальному описанию материалов и методов, использованных в экспериментах. Автор приводит подробное описание экспериментальных животных, использованного пептида, а также примененных поведенческих, микробиологических, морфологических, биохимических и иммунологических методов исследования. Статистическая обработка проведена с использованием адекватных целей и задач исследования современных методов.

В третьей главе отражены результаты оценки функций нервной системы (уровня тревожности и депрессии), количественного и качественного состава мукозальной микробиоты толстой кишки и ее морфофункционального состояния, а также данные о уровнях про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров окислительного стресса и кортикостерона в сыворотке крови крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса и при применении пептида АКТГ<sub>6-9</sub>-ПП.

В заключении автор обобщает полученные в ходе исследования результаты и проводит их сопоставление к современными данными литературы.

Завершают работу выводы, отражающие основные результаты диссертационного исследования, также автором даны практические рекомендации по использованию результатов исследования в учебном и научном процессе.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Текст автореферата полностью отражает содержание и выводы теста диссертации.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В рукописи имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, которые не снижают научной и практической ценности диссертации.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Микробиологические исследования касаются в основном факультативно-анаэробных микроорганизмов. А как с облигатно-анаэробными бактериями?
2. Имеет ли смысл применять пробиотики и пребиотики при применении пептида АКТГ<sub>6-9</sub>-ПП.

Отмеченные вопросы не носят принципиального характера и не снижают положительную оценку представленной диссертационной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Ворвуля Антона Олеговича на тему: «Динамика состояния функций нервной системы, микробиоты и морфофункциональных показателей толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи изучения эффектов N-концевого аналога АКТГ АКТГ<sub>6-9</sub>-ПП на состав пристеночной микробиоты и морфофункциональное состояние толстой кишки, состояние функций

нервной системы в условиях хронического иммобилизационного стресса, имеющей существенное значение для патологической физиологии и микробиологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ворвуль Антон Олегович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям – 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.11. Микробиология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Доктор медицинских наук (1.5.11. Микробиология), профессор

Червинец Вячеслав Михайлович

Подпись Червинца Вячеслава Михайловича заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России  
Доктор медицинских наук, доцент

Шестакова Валерия Геннадьевна

22.11.2023г.

