

ОТЗЫВ

**официального оппонента – доктора медицинских наук,
члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ,
директора Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной
физиологии имени П.К. Анохина» Перцова Сергея Сергеевича**

**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

Изучение двунаправленных связей между кишечной микробиотой и мозгом является одним из актуальных направлений медико-биологической науки. Кишечная микробиота имеет значительный нейроактивный потенциал и способна оказывать существенное влияние на психическое здоровье. Так, нарушения в составе кишечной микробиоты могут быть связаны с развитием многих психических расстройств, например, депрессивных и тревожных. Известно, что стрессорные воздействия разного генеза и продолжительности влияют как на функции ЦНС, так и на кишечную микробиоту, нарушения состава которой, в свою очередь, коррелируют со стресс-индуцированными эмоциональными и поведенческими отклонениями; важную роль в их формировании играет состояние регуляторных систем организма.

В связи с указанными выше фактами перспективной представляется коррекция состояния регуляторных систем организма в условиях стресса с использованием регуляторных пептидов, для которых характерна высокая биологическая активность, низкие токсичность и аллергенность. К их числу относятся меланокортины, принадлежащие к одному из классов наиболее

активных регуляторных пептидов. На сегодняшний день идентифицированы 5 типов меланокортиновых рецепторов; способность проникать через ГЭБ и взаимодействовать со структурами ЦНС определяет широкий спектр эффектов меланокортинов. В настоящее время известны нейротрофический, анальгетический и ноотропный эффекты N-концевых аналогов АКТГ.

Поэтому поиск патогенетически обоснованных способов коррекции стресс-индуцированных нарушений в оси «кишечник-мозг» и регуляторных системах организма с использованием данных соединений представляется достаточно актуальным. В качестве одного из таких пептидов может являться гептапептид His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (АКТГ₆₋₉-ППП), обладающий нейротропными, иммунотропными и актиолитическими свойствами, в том числе, в условиях экспериментального стресса.

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

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватным дизайном и объемом исследования (55 крыс Вистар, разделенных на 5 групп), комплексным методологическим подходом, лабораторными и инструментальными методами исследования, соответствующими поставленным задачам. Полученные данные тщательно документированы, полно и наглядно проиллюстрированы таблицами, диаграммами и рисунками. Высокая достоверность представленных фактов определяется результатами экспериментальных наблюдений, полученными с использованием современных подходов на достаточном объеме выборок, и их анализом с применением корректных статистических методов.

Научные положения и выводы полностью соответствуют результатам диссертационного исследования и основываются на патофизиологическом исследовании характера влияния пептида АКТГ₆₋₉-ППП на функции нервной системы, микробиоту и морфофункциональное состояние кишечника, уровни цитокинов, маркеров свободно-радикального окисления и кортикостерона в сыворотке крови крыс.

Полученные диссертантом результаты свидетельствуют о решении поставленных задач и обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы диссертации являются логическим следствием результатов исследования и согласуются со сформулированными задачами.

На основании вышеизложенного можно сделать следующее заключение: научное исследование Ворвуля А.О. проведено в полном объеме с анализом достаточного объема материала; сформулированные основные положения диссертации не вызывают сомнений и возражений, что обуславливает высокую научную достоверность и новизну изложенных в диссертации выводов и рекомендаций.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Представленный в диссертации объем экспериментального материала достаточен для получения статистически значимых результатов. Адекватная статистическая обработка полученных данных (*t*-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча, *U*-критерий Манна-Уитни, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорный тестом Ньюмана-Кейлса, критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна, точный тест Фишера) с использованием интегрированной среды программирования R, информативный иллюстративный материал не вызывают сомнений в достоверности полученных результатов.

Научная новизна диссертационного исследования Ворвуля Антона Олеговича не вызывает сомнений. В результате проведенных исследований впервые определен характер влияния АКТГ₆₋₉-ППП на уровень тревожности и депрессии, показатели эмоционального состояния крыс при хроническом иммобилизационном стрессе; изучено корригирующее действие пептида на состав пристеночной микробиоты в этих экспериментальных условиях. Получены новые данные о морфофункциональном состоянии ободочной кишки, концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, показателях свободно-радикального окисления, уровне кортикостерона у крыс в условиях

хронического иммобилизационного стресса и при применении пептида АКТГ₆₋₉-ПГП.

На основании полученных диссертантом результатов получен патент «Применение пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro для профилактики дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе» (патент РФ №2770583 от 23.08.2023), что свидетельствует о высокой научной новизне данной работы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование Ворвуля А.О. имеет несомненную ценность для медико-биологической науки: полученные данные расширяют имеющиеся представления о механизмах развития стресс-индуцированных изменений в функционировании оси «кишечник – мозг» и биологической активности регуляторных пептидов семейства меланокортинов.

Представленные в диссертации результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения эффектов меланокортиновых пептидов и их синтетических аналогов на функциональное состояние кишечно-мозговой оси и регуляторных систем организма с целью выяснения тонких механизмов развития стресс-индуцированных нарушений и разработки патогенетически обоснованных методов их коррекции.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа А.О. Ворвуля соответствует пунктам паспорта научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология: п.2. «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п. 11. «Разработка новых путей этиотропной и патогенетической терапии с учетом взаимодействия лечебных мероприятий с защитно-приспособительными реакциями организма», а также пункту паспорта научной специальности

1.5.11. Микробиология: п. 13 «Симбиотические микробные сообщества, в том числе микробиота человека и животных».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По тематике диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, 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 Антона Олеговича Ворвуля изложена на 140 страницах машинописного текста; имеет традиционную структуру – состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 1 главы с результатами собственных исследований с 4 подглавами, заключения, выводов, списка использованной литературы. Иллюстративный материал диссертации представлен 4 таблицами и 26 рисунками, которые наглядно отражают полученные автором данные. Список литературы включает в себя 313 источников, из них 243 зарубежных.

Во введении ясно обоснована актуальность темы исследования и показана степень ее разработанности; четко сформулирована цель и логично определены задачи для ее реализации; изложены научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, и характеристика диссертационной работы.

В первой главе представлен обзор литературы, состоящий из 4 подглав, который начинается с анализа современных научных данных о механизмах взаимодействия кишечной микробиоты и макроорганизма. Отдельно описаны механизмы повышения парацеллюлярной проницаемости стенки кишечника и развития в ней воспалительной реакции. В третьей подглаве

подробно охарактеризованы природные пептиды семейства меланокортинов: их биосинтез, рецепция, роль в стресс-ответе, а также стресс-лимитирующие эффекты их синтетических аналогов. Обзор завершается подглавой, посвященной фармакокинетике, фармакодинамике и биологическим эффектам пептида АКТГ₆₋₉-ПП.

В соответствии с разработанной автором программой исследования во второй главе в полной мере изложены характеристики экспериментальных групп крыс, пептида, схемы, дозы и способы введения; подробно описаны экспериментальные модели стрессорного воздействия, методики забора биологического материала, определения изучаемых микробиологических и морфометрических показателей, оценки функционального состояния нервной системы, иммунологического и биохимического анализов; обоснованы использованные методы статистической обработки результатов.

Третья глава посвящена изложению результатам собственных исследований. В полной мере продемонстрированы анксиолитические и антидепрессантные эффекты пептида АКТГ₆₋₉-ПП в условиях хронического иммобилизационного стресса у крыс. Охарактеризованы состав мукозальной микробиоты толстой кишки, ее морфофункциональное состояние, а также изменения уровней цитокинов и маркеров свободно-радикального окисления в условиях стрессорного воздействия и применения пептида АКТГ₆₋₉-ПП.

В заключении представлен комплексный, всесторонний анализ полученных результатов и их сопоставление с данными литературы.

Выводы отражают основные результаты диссертационного исследования. Практические рекомендации достаточно обоснованы и имеют конкретный характер.

Работа имеет завершенный характер: поставленные задачи выполнены, полученные автором результаты обсуждены и сопоставлены с имеющимися литературными данными, научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов исследования и полностью ему соответствуют.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и выводы диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К числу недостатков диссертации следует отнести отдельные стилистические погрешности, смысловые неточности и сложные для восприятия предложения.

В плане обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

1. Чем обусловлен выбор для исследования цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, МСР-1 и, в особенности, ИФН γ ?

2. Как можно интерпретировать результаты экспериментального изучения короткого груминга у животных в тесте «открытое поле»?

3. Известно, что крысы – норковые животные, наиболее высокая активность которых отмечается в вечернее / ночное время суток. Почему в представленном исследовании моделирование стрессорного воздействия у крыс проводили в дневное время, т.е., в период их минимальной активности?

Следует отметить, что принципиальных замечаний, способных оказать влияние на общую положительную оценку работы, нет. Заданные вопросы не умаляют достоинств выполненной работы и носят уточняющий характер.

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 закаченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – изучения эффектов N-концевого аналога

АКТГ АКТГ₆₋₉-ППП на состав пристеночной микробиоты и морфофункциональное состояние толстой кишки, функции 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

директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»,
доктор медицинских наук (03.00.13 – Физиология),
член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ



Перцов Сергей Сергеевич

28 ноября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8
Телефон: +7(495)601-22-45; e-mail: nphys@nphys.ru