

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и
инновационному развитию
ФГБОУ ВО КГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



В.А. Липатов

20 23 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Курский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)**

на основании решения межкафедрального заседания кафедр патофизиологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии, фармакологии, нормальной физиологии им. А.В. Завьялова, гистологии, эмбриологии, цитологии, биологической химии ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России.

Диссертация «Состояние функций нервной системы и микробиоты толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре патофизиологии ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России.

Ворвуль Антон Олегович, 1996 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России в 2020 году по специальности «лечебное дело».

В 2020 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности «патологическая физиология». Отчислен из аспирантуры в 2023 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №128 выдана в 2023 году ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

С 2020 года работает младшим научным сотрудником научно-исследовательского института общей патологии ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России по настоящее время, с 2022 года ассистентом кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России по настоящее время.

Научные руководители:

Бобынцев Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России

Медведева Ольга Анатольевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Состояние функций нервной системы и микробиоты толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного

стресса», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 патологическая физиология, 1.5.11 микробиология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Ворвуля А.О. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Состояние функций нервной системы и микробиоты толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса» посвящена проблеме, имеющей большое научно-практическое значение.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность избранной темы обусловлена широкой распространенностью проблемы влияние стресса на организм. Известно, что при стрессорных воздействиях в стенке кишечника развиваются изменения микробиоценоза и проницаемости кишечной стенки, сопровождающиеся изменением продукции про- и противовоспалительных цитокинов, которые существенно влияют на психоэмоциональное состояние. В связи с этим представляет актуальным поиск патогенетически обоснованных способов коррекции стрессиндуцированных нарушений в оси кишечник-мозг». Перспективным представляется использование препаратов на основе регуляторных пептидов семейства меланокортинов, характеризующихся полифункциональным характером биологических эффектов, высокой биодоступностью и отсутствием нежелательных реакций. Одним из таких пептидов может являться гептапептид His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro (АКТГ₆₋₉-ППП), для которого показаны нейротропные и иммунотропные свойства, в том числе и на моделях со стрессорной нагрузкой.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах работы. Автор совместно с научными руководителями принимал участие в постановке цели и задач исследования, разработке дизайна и концепции исследования. Автор лично

выполнял анализ данных литературы по теме исследования, работу с лабораторными животными, проводил сбор первичных данных и их последующую статистическую обработку. Автор совместно с научными руководителями осуществлял трактовку и интерпретацию полученных результатов, подготовку материалов для публикации. Личный вклад автора составляет 80-85%.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность представленных результатов, положений, выносимых на защиту, и выводов обусловлена достаточным числом исследованных животных, полнотой и широтой литературно-библиографической справки, использовании современных микробиологических, гистологических, этологических, биохимических и иммунологических методов исследования, применении современных методов статистической обработки данных, полученных в ходе исследования.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые изучено влияние пептида АКТГ_{6,9}-ППП на уровень тревожности, депрессии эмоционального состояния у крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Впервые установлено корригирующее действие пептида АКТГ_{6,9}-ППП на состав пристеночной микробиоты у крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Впервые исследованы эффекты пептида АКТГ_{6,9}-ППП на морфофункциональное состояние ободочной кишки у крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Впервые выполнена оценка уровней про- и противовоспалительных цитокинов, показателей свободно-радикального окисления и кортикостерона в сыворотке крови у крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса и при применении пептида АКТГ_{6,9}-ППП.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Опытным путем подтверждено, что применение пептида АКТГ₆₋₉-ППП в условиях хронического иммобилизационного стресса снижает уровень тревожности и депрессии у экспериментальных животных, снижает выраженность дисбиоза мукозальной микробиоты толстой кишки, корригирует морфофункциональное состояние слизистой оболочки толстой кишки, приводит к снижению уровней про- и противовоспалительных цитокинов и выраженности свободно-радикального окисления.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о необходимости продолжения изучения механизмов влияния меланокортиновых пептидов и их синтетических аналогов на функциональное состояние кишечно-мозговой оси с целью дальнейшего выяснения механизмов развития стрессиндуцированных сдвигов в организме и разработки патогенетически обоснованных методов их коррекции.

На основании полученных результатов исследования получен патент «Применение пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro для профилактики дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе» (патент на изобретение №2770583 от 23.08.2023 г.).

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени** заключается в том, что полученные результаты вносят заметный вклад в расширение научных представлений о биологической полифункциональности регуляторных пептидов семейства меланокортинов и формировании регуляторного континуума, а также в разработку новых патогенетически обоснованных методов коррекции стрессиндуцированных сдвигов в организме. Впервые показано стресс-лимитирующее действие N-концевого аналога адренкортикотропного гормона АКТГ₆₋₉-ППП.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику** Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр патофизиологии, микробиологии, иммунологии, вирусологии, фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете**

Все эксперименты были одобрены Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 3 от 16 ноября 2020 г.)

- **Научные специальности, которым соответствует диссертация**

3.3.3 патологическая физиология, 1.5.11 микробиология

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликованы 13 научных работ, отражающие результаты основные результаты диссертации: 4 статьи – в изданиях, включенных в базы данных Scopus, Web of Science, 1 статья – в издании из Перечня Университета, 1 обзорная статья, 6 публикаций в материалах конференций, 1 патент РФ на изобретение. В публикациях результаты проведенного исследования отражены в полном объеме.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Влияние пептида АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние микробиоценоза толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса / А. О. Ворвуль, О. А. Медведева, И. И. Бобынцев [и др.] // **Астраханский медицинский журнал**. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 68-77. – DOI: 10.48612/agmu/2022.17.4.68.77. [Перечень Университета/ВАК при Минобрнауки России]

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress / **A. O. Vorvul**, I. I. Bobyntsev, O. A. Medvedeva [et al.] // **Neuropeptides**. – 2022. – Vol. 93. – P. 102247. – DOI: 10.1016/j.npep.2022.102247. [Scopus, Web of Science, Pubmed, Chemical Abstracts]

2) Влияние пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на процессы свободнорадикального окисления в условиях хронического иммобилизационного стресса / **А. О. Ворвиль**, И. И. Бобынцев, О. А. Медведева [и др.] // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2021. – № 6. – С. 66-72. – DOI 10.24075/vrgmu.2021.056. [Scopus, Web of Science]

3) Эффекты пептида АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro на уровни про- и противовоспалительных цитокинов у крыс Вистар в условиях хронического иммобилизационного стресса / **А. О. Ворвиль**, И. И. Бобынцев, О. А. Медведева, Ю. Э. Азарова // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. – 2022. – Т. 174, № 12. – С. 683-686. – DOI 10.47056/0365-9615-2022-174-12-683-686. [Scopus, Web of Science, Pubmed]

4) Влияние пептида АКТГ_{6,9}-Pro-Gly-Pro на морфофункциональное состояние толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса / **А. О. Ворвиль**, И. И. Бобынцев, Е. С. Мишина [и др.] // **Бюллетень Сибирской Медицины**. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 14-20. – DOI 10.20538/1682-0363-2023-2-14-20. [Scopus, Web of Science]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) **Ворвиль, А. О.** К вопросу о механизмах повышения проницаемости стенки кишечника при стрессе / **А. О. Ворвиль**, И. И. Бобынцев, О. А. Медведева // **Человек и его здоровье**. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 43-63. – DOI 10.21626/vestnik/2022-2/05.

Патенты:

1) Патент № 2770583 С1 Российская Федерация, МПК А61К 38/08, С07К 7/06, А61Р 1/14. Применение пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro для профилактики дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе : № 2021124852 : заявл. 23.08.2021 : опубл. 18.04.2022 / **А. О. Ворвиль**, О. А. Медведева, И. И. Бобынцев [и др.] ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский

государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) **Ворвуть, А. О.** Пептид АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro корректирует окислительный стресс, вызванный хронической иммобилизацией / **А. О. Ворвуть, И. И. Бобынцев, О. А. Медведева** // Университетская наука: взгляд в будущее : сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета. (г. Курск, 4 февраля 2022 г.). – Курск: Изд-во КГМУ, 2023. – Т. I. – С. 18-21.

2) **Ворвуть, А. О.** Антидепрессантный эффект пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro в условиях хронического иммобилизационного стресса / **А. О. Ворвуть, Н. О. Константинов** // Молодежная наука и современность : Материалы 88 Международной научной конференции студентов и молодых ученых (г. Курск, 20–21 апреля 2023 г.). – Курск: Изд-во КГМУ, 2023. – Том I. – С. 10-12.

3) Анксиолитическая активность аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса / **А. О. Ворвуть, И. И. Бобынцев, О. А. Медведева** [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 83.

4) **Ворвуть, А.О.** Оценка уровней про- и противовоспалительных цитокинов при применении пептида АКТГ₆₋₉-Pro-Gly-Pro в условиях хронического иммобилизационного стресса / **А. О. Ворвуть** // Актуальные проблемы биомедицины–2023 : сборник материалов XXIX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием (г. Санкт-Петербург, 30-31 марта 2023 г.). – СПб.: Изд-во ПСПбГМУ, 2023. – С. 46-47.

5) **Ворвуть А.О.** Оценка взаимосвязи между кишечной микробиотой и уровнем тревожности при применении пептида АКТГ₆₋₉-PRO-GLY-PRO в условиях хронического иммобилизационного стресса / **А.О. Ворвуть** // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 45–43.

6) **Vorvul, A.** Peptide His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro ameliorates gut mucosal microbiota composition in repetitively stressed rats / **A. Vorvul, I. Bobyntsev, O. Medvedeva** // 9TH International congress of pathophysiology and 5TH Congress of physiological sciences of Serbia : abstract book of International Congress (Belgrade, 4-6 Jul. 2023). – Belgrade, 2023. – P. 169.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Международная научная конференция «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 2022)
2. 87-я Международная конференция студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2022)
3. Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной микробиологии: теория, методология, практика, инноватика» (Курск, 2022)
4. XXIV Международный конгресс “Здоровье и образование в XXI веке” (Москва, 2022)
5. VIII Региональная научно-практическая конференция «Павловские чтения 2022» (Курск, 2022)
7. XXIX Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2023» (Санкт-Петербург, 2023)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Ворвуля Антона Олеговича «Состояние функций нервной системы и микробиоты толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 патологическая физиология, 1.5.11 микробиология.

Заключение принято на заседании кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России.

Присутствовало на заседании 23 чел.

Результаты голосования: «за» – 23 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 15 от 30 мая 2023 г.

Председательствующий на заседании

д.м.н., профессор,

профессор кафедры патофизиологии

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России



Ю.Д. Ляшев