

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России Червинца Вячеслава Михайловича на диссертацию Свищевой Марии Владимировны на тему «Соотношение состояния микробиоты толстой кишки и поведенческих реакций у крыс на фоне применения гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro в условиях иммобилизационного стресса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – Микробиология, 14.03.03 – Патологическая физиология.

1. Актуальность избранной темы.

Сформировавшееся путем эволюции и филогенеза качественное и количественное соотношение между микробными популяциями толстой кишки характеризуется определенной устойчивостью и постоянством. При этом, стабильность микробиоты зависит от различных факторов экзо- и эндогенного происхождения и является маркером, отражающим состояние пищеварительной системы и организма в целом.

Изменения состояния толстокишечного микробиоценоза являются следствием воздействия различных неблагоприятных факторов, данные нарушения состава кишечной микробиоты могут быть обусловлены как снижением, так и увеличением количества отдельных видов (родов) микроорганизмов.

Способствовать развитию дисбиоза может и стресс определенной интенсивности и длительности. В последнее время проблема влияния стресса различной этиологии на состояние микробиоты толстой кишки имеет большое значение вследствие широкого распространения стрессоров. Пищеварительный тракт является высокочувствительной системой к действию стрессорных факторов, при этом в условиях стресса нервная система

оказывает влияние на кишечный микробиоценоз путем активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к повышению продукции кортизола и катехоламинов и нарушению кишечной проницаемости.

Одним из перспективных направлений медицинской науки является использование регуляторных пептидов для коррекции стрессиндуцированных изменений микробиоты, в связи с их функциональным профилем, охватывающим большой спектр фармакологических и физиологических эффектов, а также практически полным отсутствием побочного действия.

В связи с этим диссертационное исследование Свищевой М.В., в котором она исследовала состояние микробиоты, морфометрические показатели стенки толстой кишки, поведенческие реакции у крыс и уровень кортикостерона сыворотки крови в условиях иммобилизационного стресса на фоне применения гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (АКТГ₄₋₇-PGP) является актуальным и своевременным.

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

Научные положения, выносимые автором на защиту, выводы и практические рекомендации, четко сформулированы и обоснованы представленными в диссертационной работе результатами, полученными в ходе выполнения экспериментальных серий. В ходе исследования соискатель использовал современные адекватные микробиологические, морфологические, биохимические и поведенческие методы, а полученные опытным путем результаты проанализированы с применением общепринятых методов статистической обработки данных, соответствующих дизайну конкретного эксперимента. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования аргументированы и закономерны, и логично следуют из полученных диссертантом результатов.

3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Результаты диссертационной работы основаны на достаточном объеме исследований с использованием современных, общепринятых и

соответствующих поставленным задачам лабораторных методов исследования. Полученные при этом результаты проанализированы с применением современных компьютерных программ для статистической обработки данных исходя из характера их распределения, что позволяет утверждать о достоверности полученных результатов, выводов и положений, выносимых на защиту.

Впервые проведено комплексное исследование влияния введения гептапептида АКТГ₄₋₇-PGR на состояние пристеночной микробиоты толстой кишки в условиях хронического иммобилизационного стресса, с определением удельного содержания микроорганизмов, частоты встречаемости и их доли. Впервые исследовано морфологическое состояние толстой кишки после введения пептида АКТГ₄₋₇-PGR при хроническом иммобилизационном стрессе. Впервые исследовано влияние многократного применения гептапептида АКТГ₄₋₇-PGR в условиях хронического иммобилизационного стресса на поведенческие реакции у экспериментальных животных в открытом поле и приподнятом крестообразном лабиринте и уровень кортикостерона сыворотки крови. Впервые установлены корреляционных взаимосвязи между микробиологическими, гистологическими, поведенческими и биохимическими показателями при хроническом иммобилизационном стрессе в условиях введения гептапептида АКТГ₄₋₇-PGR.

Кроме того, научную новизну диссертационной работы подтверждает полученный патент «Применение пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (семакса) для коррекции дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе» (патент на изобретение №2709527 от 18.12.2019 г.).

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Полученные в исследовании Свищевой М.В. экспериментальные данные, расширяющие существующие представления о патогенетических механизмах формирования стрессиндуцированных нарушений состава

пристеночной микробиоты, морфофункционального состояния толстой кишки и поведенческих реакций. Результаты проделанной работы обосновывают возможность использования пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro с целью коррекции изменений состава микробиоценоза толстой кишки и поведенческих реакций, вызванных хроническим иммобилизационным стрессом, а также свидетельствуют о большом спектре физиологических и фармакологических эффектов регуляторных пептидов класса меланокортинов, дополняют существующие представления о регуляции и функционировании кишечно-мозговой оси.

Материалы диссертационного исследования используются в научно-исследовательской работе сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ ФГБУ Института молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», при проведении практических занятий и чтении лекций кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, кафедры патофизиологии, кафедры фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

5. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа Свищевой М.В. оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями, написана грамотно, доступным литературным языком, принципиальных замечаний к работе нет.

Диссертация имеет классическое построения и состоит из введения, где изложены актуальность, цель, задачи исследования, научная новизна, значимость, полученных результатов, а также положения, выносимые на защиту, обзора литературы, содержащего современные зарубежные и отечественные представления об изучаемой тематике, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, в котором детально разобраны и интерпретированы полученные в ходе исследования данные, выводов и практических рекомендаций, которые обоснованы полученными результатами, списка сокращений, списка литературы,

включающего 263 источника, в том числе 86 отечественных и 177 зарубежных источника и приложения. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, достаточно иллюстрирована и содержит таблиц – 20, рисунков – 19.

Основные положения диссертации отражены в 14 печатных работах, включая 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (2 из них – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus), 1 – патент на изобретение. В автореферат отражены основные результаты исследований, представленных в диссертации.

Принципиальных замечаний диссертация не вызывает. В процессе изучения диссертации возник вопрос:

Как Вы объясните, что введение пептида в дозе 450 мкг/кг не оказывало влияние на содержание облигатных и факультативных представителей микробиоты.

Заданный вопрос не умаляет достоинств выполненной работы и носит уточняющий характер.

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

Таким образом, диссертация Свищевой Марии Владимировны «Соотношение состояния микробиоты толстой кишки и поведенческих реакций у крыс на фоне применения гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro в условиях иммобилизационного стресса», 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 научной задачи, актуальной для микробиологии и патологической физиологии – изучение взаимосвязей состава пристеночной микробиоты толстой кишки и поведения крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса на фоне применения гептапептида Met-Glu-His-

Phe-Pro-Gly-Pro, что полностью 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), утвержденным приказом Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Свищева Мария Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – Микробиология, 14.03.03 – Патологическая физиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
специальность 03.02.03



Червинец Вячеслав Михайлович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Должность: заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии с курсом иммунологии

Почтовый адрес: 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4.

Тел. / факс: 8(4822)32-17-79. e-mail: info@tvigma.ru

Электронная почта: chervinets@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.М. Червинца заверяю.
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России,

Кандидат биологических наук, доцент Шестакова Валерия Геннадьевна



29.01.2021 г.