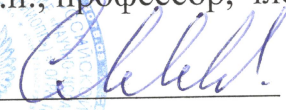


УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-
исследовательский институт общей
патологии и патофизиологии»
д.м.н., профессор, член-корр. РАН




С.Г. Морозов
« 27 » 11 2023 г.

Отзыв ведущей организации
на диссертационную работу Ворвуля Антона Олеговича
«Динамика состояния функций нервной системы, микробиоты и
морфофункциональных показателей толстой кишки при применении N-
концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного
стресса», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по научным специальностям
3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.11. Микробиология
в Диссертационный совет ДСУ 208.001.25 при ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Актуальность темы выполненной работы

Кишечная микробиота и центральная нервная система оказывают значительное влияние на функционирование друг друга и двунаправленная связь между ними к настоящему времени определена как «кишечно-мозговая ось». Известно наличие нескольких путей взаимодействия в данной оси: через вегетативную нервную систему, иммунную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, выработку нейромедиаторов. Нарушения в данной системе под действием различных факторов могут

приводить к нарушениям в функционировании кишечно-мозговой оси. Одним из таких факторов является стресс, различные виды которого вызывают изменения взаимосвязей между эмоциональными и поведенческими реакциями и микробиоценозом кишечника. Поэтому перспективным направлением представляется коррекция индуцированных стрессом изменений через воздействие на регуляторные системы организма, в том числе с использованием регуляторных пептидов. Изучению роли одного из представителей данного класса соединений пептида АКТГ₆₋₉-ППП посвящено диссертационное исследование Ворвуля А.О. С учетом широкого спектра биологических эффектов АКТГ₆₋₉-ППП и его способности оказывать влияние на различные звенья стресс-реакции, использование данного пептида для коррекции индуцированных стрессом нарушений в оси «кишечник-мозг» является вполне обоснованным и актуальным. В пользу актуальности данной работы свидетельствует и необходимость получения новых данных для расширения научных представлений о роли меланокортиновой системы в целом и ее отдельных компонентов с учетом важной роли в регуляции развития стресс-реакции.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование Ворвуля Антона Олеговича «Динамика состояния функций нервной системы, микробиоты и морфофункциональных показателей толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса» (№ государственной регистрации АААА-А20-120122890098-4) выполнено по основному плану научно-исследовательской работы Курского государственного медицинского университета и представляет собой исследование изменений состава функций нервной системы крыс, микробиоты, морфометрических показателей толстой кишки в условиях иммобилизационного стресса, а также возможностей коррекции индуцированных стрессом сдвигов с помощью АКТГ₆₋₉-ППП.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Ворвуля А.О. и полученных им результатов не вызывает сомнений. Автором проведен комплексный анализ влияния пептида АКТГ₆₋₉-ППП на состояние функций нервной системы, качественного и количественного состава пристеночной микробиоты толстой кишки и ее морфофункциональных показателей, концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров окислительного стресса и кортикостерона в сыворотке крови экспериментальных животных.

Впервые изучено влияние пептида АКТГ₆₋₉-ППП на уровень тревожности, депрессии, эмоционального состояния у крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса. Впервые установлено корригирующее действие пептида АКТГ₆₋₉-ППП на состав пристеночной микробиоты у крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса. Впервые исследованы эффекты пептида АКТГ₆₋₉-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 у крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса и при применении пептида АКТГ₆₋₉-ППП.

О высокой степени научной новизны свидетельствует и получение автором патента РФ на изобретение: «Применение пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro для профилактики дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе» (патент РФ №2770583 от 23.08.2023).

О достоверности результатов работы, сформулированных выводов и основных положений, выносимых на защиту, свидетельствует использование автором современных, информативных методов оценки исследованных показателей и применение адекватной характеру полученного экспериментального материала статистической обработки анализируемых данных

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты диссертационного исследования Ворвуля А.О. расширяют существующие представления о биологической полифункциональности регуляторных пептидов семейства меланокортинов и их роли в развитии адаптивных реакций организма, механизмах развития индуцированного стрессом нарушения функционирования оси «кишечник-мозг», а также способствуют разработке новых патогенетически обоснованных подходов к коррекции дизрегуляторной патологии. Данный факт определяет высокую значимость выполненной работы для медико-биологических наук. Кроме того, научно-практическая значимость полученных Ворвулем А.О. результатов определяется возможностью их внедрения в учебный процесс медицинских и биологических вузов.

Личный вклад автора

Диссертационная работа и автореферат являются самостоятельным научным трудом автора. Автор лично выполнил обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сформулировал цель и задачи работы. Диссертантом выполнены серии экспериментов по моделированию стресс-индуцированного дисбиоза, проведены введение изучаемого пептида, выведение животных из эксперимента, забор материала, изучение качественного и количественного состава микробиоценоза муцинового слоя толстой кишки крыс, исследование морфофункционального состояния толстой кишки, функций нервной системы, содержания цитокинов, маркеров свободно-радикального окисления и кортикостерона в сыворотке крови экспериментальных животных.

Автором выполнена статистическая обработка, анализ, трактовка и обобщение полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, позволяющие решить поставленные в работе задачи и достичь заявленной цели.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты представляют значительный интерес для патофизиологов, микробиологов, гастроэнтерологов, патологоанатомов, физиологов, фармакологов и иммунологов для более глубокого понимания индуцированных стрессом изменений в толстой кишке и центральной нервной системе и возможностей их патогенетической коррекции. Результаты исследования Ворвуля А.О. используются в лекционных курсах кафедр патофизиологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии, фармакологии Курского государственного медицинского университета.

Количество печатных работ

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 содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа имеет традиционное построение, изложена на 140 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, составленный из 313 источников, из которых 70 отечественных и 243 зарубежных источников. Работа содержит 4 таблицы и 26 рисунков, которые значительно облегчают восприятие материала.

В целом, диссертационная работа Ворвуля А.О. представляет собой целостное научное исследование, выполненное с применением современных и адекватных целям и задачам методов исследования. Содержание

представленных материалов свидетельствует о полной завершенности данного диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

По представленной диссертационной работе принципиальных замечаний нет. В тексте встречаются отдельные стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не оказывают существенного влияния на общее положительное впечатление от диссертационной работе. Текст не содержит некорректных заимствований без ссылок на авторов, прошла апробацию, а ее результаты доложены и обсуждены на конференциях различного уровня.

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 научной задачи – комплексного исследования изменений функций нервной системы, состава микробиоты, морфометрических показателей толстой кишки крыс в условиях при применении АКТГ₆₋₉-ППП в условиях хронического иммобилизационного стресса, что может способствовать разработке патогенетически обоснованных методов коррекции стресс-индуцированного дисбиоза, 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.

Отзыв на диссертационную работу Ворвуля Антона Олеговича «Динамика состояния функций нервной системы, микробиоты и морфофункциональных показателей толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса», обсужден и утвержден на научном заседании лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (протокол №1 от 24.11.2023 г.).

Заведующий лабораторией регуляторных механизмов стресса и адаптации
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Научно-
исследовательский институт общей
патологии и патофизиологии»,
д.м.н., профессор



И.Ю. Малышев

« 27 » 11 2023 г.

Подпись профессора Малышева И.Ю. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИОПП»

Кандидат медицинских наук

« 27 » 11 2023 г.



Е.Н. Кожевникова



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8; +7 (499) 151-17-56;

сайт: <https://niopp.ru/>; e-mail: niopp@mail.ru