

УТВЕРЖДАЮ

проректор по научной работе
и инновационному развитию
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава
России

доктор медицинских наук,

доцент Гаврилюк В.П.



20 20 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология выполнена на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Свищева М.В. 1994 года рождения гражданка РФ с отличием окончила Курский государственный медицинский университет по специальности «медико-профилактическое дело» в 2017 году.

В 2017 году зачислена 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 направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина профиль микробиология на кафедру микробиологии, вирусологии, иммунологии. Справка о сдаче кандидатских экзаменов «История и философия науки (медицинские науки)», «Иностранный язык» (немецкий), «Микробиология 03.02.03» и «Патологическая физиология 14.03.03.» № 116 выдана в 2020 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: Бобынцев Игорь Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; Медведева Ольга Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «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 заседании ученого Совета медицинских специальностей, протокол № 4 от 17 ноября 2017 г.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «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» представленного на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология, принято следующее заключение.

Актуальность темы исследования

В настоящее время сформировались представления о кишечно-мозговой оси как о двунаправленной системе связи между центральной нервной системой и желудочно-кишечным трактом. Интенсивно накапливающиеся научные данные указывают на важную роль толстокишечной микробиоты в регулировании нормального функционирования данной оси. Установлено, что микробная регуляция бинаправленного сообщения между пищеварительной и нервной системами может реализовываться посредством секреции молекул «микробной сигнализации».

Воздействие стрессоров вызывает активацию кишечно-мозговой оси нейрогуморальным путем, что способствует изменению барьерной функции кишки с увеличением параклеточной проницаемости и, как следствие, к абберациям состава толстокишечного микробиоценоза. В свою очередь, изменение состояния кишечной микробиоты влияет на восприимчивость к стрессу, уровень тревожности, когнитивные способности.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным исследование и разработка патогенетических принципов коррекции нарушений состава микробиоты толстой кишки с применением препаратов, обладающих стресслимитирующим эффектом. Для увеличения устойчивости к действию различных стрессоров и коррекции стрессиндуцированных сдвигов в настоящее время используются препараты, не обладающие выраженными побочными эффектами и имеющие высокую биодоступность, в том числе созданные на основе регуляторных пептидов. К их числу относится производное фрагмента адренкортикотропного гормона метионин-глутамин-гистидин-фенилаланин-пролин-глицин-пролин (АКТГ₄₋₇-PGP) семакс. Для пептида АКТГ₄₋₇-PGP установлено церебропротективное, антигипоксическое и ноотропное действие, а также ряд местных эффектов за счет взаимодействия с мелакортиновыми рецепторами различных типов. При

этом установлено гастропротективное действие семакса в условиях стресса, иммуномодулирующий, кардиопротекторный и антикоагулянтный эффекты. Отсутствие гормональной активности, высокая биодоступность, безопасность применения и плеiotропность фармакологических эффектов определили выбор пептида АКТГ₄₋₇-PGP как средства патогенетической коррекции стрессиндуцированных изменений состава пристеночной микробиоты толстой кишки.

Диссертационное исследование (№ государственной регистрации АААА-А18-118011040062-0) выполнено по основному плану научно-исследовательской работы Курского государственного медицинского университета.

Личный вклад автора

Личный вклад автора осуществлялся на всех этапах работы в форме определения направления и планирования исследования, непосредственного выполнения серий эксперимента на всех этапах. Выполнены статистическая обработка, анализ и трактовка полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, написаны статьи и тезисы, диссертация и автореферат. Личный вклад автора составляет 80-85%.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Степень достоверности сформулированных в результате проведенной работы научных положений и выводов определяется полнотой литературно-библиографической справки, общепринятыми в мировой и российской практике методами создания экспериментальных моделей, получения исследуемого материала и его изучения, статистической обработки полученных результатов, которые адекватны задачам диссертационного исследования. Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Степень научной новизны

Впервые исследовано влияние введения АКТГ₄₋₇-PGP на качественный и количественный состав пристеночной микробиоты толстой кишки в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Впервые изучены морфофункциональные показатели стенки толстой кишки после введения АКТГ₄₋₇-PGP в условиях стресса.

Впервые изучено влияние многократного введения АКТГ₄₋₇-PGP в условиях хронического иммобилизационного стресса на поведение крыс с использованием тестов «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Впервые исследовано влияния введения АКТГ₄₋₇-PGP на уровень кортикостерона сыворотки крови крыс при хроническом иммобилизационном стрессе.

Впервые установлены эффективные дозы АКТГ₄₋₇-PGP, обладающие значительным корригирующим воздействием в отношении стрессиндуцированных сдвигов изучаемых показателей в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Впервые проведена патофизиологическая оценка корреляционных взаимосвязей определяемых показателей в условиях хронического иммобилизационного стресса и введения АКТГ₄₋₇-PGP.

Научно-практическая значимость работы

Полученные в работе экспериментальные данные расширяют существующие представления о патогенетических механизмах формирования стрессиндуцированного дисбиоза. Результаты работы способствуют обоснованию возможности применения пептида АКТГ₄₋₇-PGP для фармакологической коррекции стрессиндуцированных изменений состава микробиоценоза толстой кишки.

На основании экспериментальных результатов получен 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.).

Результаты проделанной работы свидетельствуют о широком спектре физиологических и фармакологических эффектов регуляторных пептидов, дополняют существующие представления о регуляции и функционировании оси «кишечник-мозг» и способствуют разработке новых путей патогенетически обоснованной коррекции стрессиндуцированных сдвигов в организме.

Внедрение результатов диссертации

Материалы диссертации используются в лекционных курсах кафедр микробиологии, вирусологии, иммунологии, патофизиологии, фармакологии Курского государственного медицинского университета; научно-исследовательской работе сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ Института молекулярной генетики РАН.

Этическая экспертиза научного исследования

Научное исследование было выполнено под контролем регионального этического комитета при Курском государственном медицинском университете (протокол № 3 от «30» октября 2017 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формулам специальностей 03.02.03 – микробиология и 14.03.03 – патологическая физиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальностей, конкретно – пунктам 2, 6, 7 и пунктам 2, 7, 8, 10 паспортов, соответствующих специальности.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях

По материалам диссертации в центральной и региональной печати опубликовано 13 работ, включая 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (2 из них – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus), 1 – патент РФ на изобретение.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 83-

й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвящённой 83-летию КГМУ и 85-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора А.В. Завьялова (Курск, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Павловские чтения» (Курск, 2018); 9-й Международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине», посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (Курск, 2018); 84-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвящённой 84-летию Курского государственного медицинского университета и 100-летию со дня рождения профессора Г.М. Ткаченко (Курск, 2019); V Всероссийской научно-практической конференции «Павловские чтения» (Курск, 2019); 85-й Международной дистанционной научной конференции студентов и молодых учёных «Молодёжная наука и современность» (Курск, 2020).

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ «842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней») и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа 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» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология.

Заключение принято на совместном заседании кафедр: микробиологии, вирусологии, иммунологии; патофизиологии; нормальной физиологии им. А.В. Завьялова; гистологии, эмбриологии, цитологии; патологической анатомии; фармакологии; общей гигиены; анатомии человека федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 22 чел., в том числе, 16 чел., имеющих ученую степень. Результаты голосования: «за» – 22 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 17 от «30» июня 2020 г.

Кандидат биологических наук

(шифр специальности 03.02.03 – микробиология),

доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии

федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса 3

Тел.: 8(4712)588148

Факс: (4712)56-73-99, 58-81-37;

e-mail: kurskmed@mail.ru

Наталья Николаевна Ефремова

Подпись к.б.н., доцента Ефремовой Н.Н. «ЗАВЕРЯЮ»

« 3 » сентября 2020 г.

ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
профессор кафедры микробиологии,
вирусологии, иммунологии, д.б.н., доцент



МП

О.А. Медведева