

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.25 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/255-2023

решение диссертационного совета от 19 декабря 2023 года № 15

О присуждении Ворвулю Антону Олеговичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Динамика состояния функций нервной системы, микробиоты и морфофункциональных показателей толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса» в виде рукописи по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.11. Микробиология принята к защите 13 ноября 2023 года протокол № 13 диссертационным советом ДСУ 208.001.25 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 1202/Р от 05.10.2022г.).

Ворвуль Антон Олегович 1996 года рождения в 2020 году с отличием окончил ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск по специальности «Лечебное дело».

В 2023 году окончил очную аспирантуру при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2022 года работает ассистентом кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

Диссертация «Динамика состояния функций нервной системы, микробиоты и морфофункциональных показателей толстой кишки при применении N-концевого аналога АКТГ в условиях хронического иммобилизационного стресса», по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 1.5.11. Микробиология выполнена на кафедре патофизиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководители:**

- доктор медицинских наук, профессор Бобынцев Игорь Иванович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патофизиологии, заведующий кафедрой;
- доктор биологических наук, профессор Медведева Ольга Анатольевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, заведующий кафедрой;

**Официальные оппоненты:**

- Перцов Сергей Сергеевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина», директор

- Червинец Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, профессор – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук Малышевым Игорем Юрьевичем - заведующим лабораторией регуляторных механизмов стресса и адаптации, указала, что диссертационная работа Ворвуля Антона Олеговича на тему: «Динамика состояния функций нервной системы, микробиоты и морфофункциональных показателей толстой кишки при применении Нконцевого 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 АКТГ 6.9-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 06.06.2022г. № 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.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, общим объемом 1,5 печатных листа отражающие результаты 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. В публикациях результаты проведенного исследования отражены в полном объеме.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

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 / **А. О. 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**], **оригинальная, авторский вклад определяющий**
2. Эффекты пептида АКТГ6-9-Pro-Gly-Pro на уровни про- и противовоспалительных цитокинов у крыс Вистар в условиях хронического иммобилизационного стресса / **А. О. Ворвуль**, 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, Springer**], **оригинальная, авторский вклад определяющий**
3. Влияние пептида АКТГ<sub>6-9</sub>-Pro-Gly-Pro на морфофункциональное состояние толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса / **А. О. Ворвуль**, 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], **оригинальная, авторский вклад определяющий**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург – Власова Тимура Дмитриевича; доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры микробиологии и вирусологии, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Киров – Богачевой Натальи Викторовны;

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области патофизиологии и микробиологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно развитию и коррекции стрессиндуцированной патологии.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по оценке влияния N-концевого аналога адренокортикотропного гормона АКТГ<sub>6</sub>.

9-ППП на состояние функций нервной системы, микробиоту, морфофункциональное состояние толстой кишки в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Предложен новый патогенетически обоснованный подход к коррекции индуцированных стрессом изменений уровня тревожности и депрессивного поведения у экспериментальных животных.

Доказано, что внутрибрюшинное введение гептапептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro препятствует развитию видовых и количественных изменений микробного пейзажа слизистой оболочки толстой кишки, развитию стрессиндуцированных изменений её гистоархитектоники.

Оценены концентрации маркёров окислительного стресса (8-оксо-2'дезоксигуанозина, экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, малонового диальдегида), про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 $\beta$ , -6, -8, -10, интерферона-гамма, моноцитарного хемотаксического белка-1) и кортикостерона в сыворотке крови крыс при применении АКТГ<sub>6-9</sub>-ППП в условиях хронического иммобилизационного стресса.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

Применительно к проблеме диссертации результативно использованы современный описательный, сравнительный, экспериментальный, статистический методы исследования поведенческих показателей экспериментальных животных, состава их мукозальной микробиоты и морфофункциональных показателей толстой кишки, иммунологических и биохимических показателей крови.

Изложены особенности изменения поведения животных в тестах приподнятого крестообразного лабиринта, открытого поля и принудительного плавания при применении пептида АКТГ<sub>6-9</sub>-ППП в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Изучен характер изменения состава мукозальной микробиоты толстого кишечника крыс при введении гептапептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro.

Проведена оценка морфофункционального состояния стенки толстой кишки в условиях хронического иммобилизационного стресса и при введении N-концевого аналога адренкортикотропного гормона.

Изучены концентрации в сыворотке крови крыс маркеров свободно-радикального окисления, про- и противовоспалительных цитокинов и кортикостерона.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

Полученные результаты внедрены в работу кафедр патофизиологии; микробиологии, вирусологии, иммунологии; фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке и целенаправленном синтезе новых аналогов природных меланокортинов, и в учебном процессе в медицинских и биологических высших учебных заведениях.

На основании выполненных исследований получен патент на изобретение РФ № 2770583 от 23.08.2023 «Применение пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro для профилактики дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе.

Представлены практические рекомендации по учёту эффектов пептида АКТГ<sub>6-9</sub>-ПП при дальнейшей разработке и синтезе новых аналогов АКТГ.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Идея базируется на обобщении передового опыта, анализе доступной научной и патентной информации об особенностях изменения функционирования оси «кишечник-мозг» в условиях длительной стрессорной нагрузки и определяется необходимостью разработки новых патогенетически обоснованных методов коррекции дисрегуляционной патологии.

Теория основана на основании анализа современных источников литературы по изучаемой тематике и согласуется с данными по теме диссертации.

Использованы современные методики сбора и анализа материала с применением различных современных адекватных поставленным цели и задачам исследования методов исследования (патофизиологических - моделирование хронического иммобилизационного стресса; этологических - тесты приподнятого крестообразного лабиринта, открытого поля, принудительного плавания; микробиологических - культуральный метод, масс-спектрометрия; морфологических - оценки срезов толстой кишки; иммунологических - иммуноферментный анализ; биохимических - флуориметрический метод), методов статистической обработки полученных результатов.

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений, обусловлена объёмом исследования, достаточным для формирования основных положений и выводов.

Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

**Личный вклад соискателя заключается в следующем:**

Автор самостоятельно определил цель работы, задачи исследования, разработал дизайн. Диссертантом самостоятельно проводилось изучение функций нервной системы, уровня цитокинов, маркёров свободно-радикального окисления и кортикостерона у экспериментальных животных. Диссертанту принадлежит основная роль в проведении видовой и количественной оценки спектра пристеночной микробиоты и морфофункционального состояния стенки толстой кишки. Самостоятельно проводился анализ полученных результатов. Интерпретация полученных данных представлена автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и 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 ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппоненты задали уточняющие вопросы по результатам исследования, выбору экспериментальной модели и перспектив дальнейших исследований. Соискатель Ворвуль Антон Олегович дал развернутые ответы на задаваемые ему вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировал свою точку зрения, в том числе о практической значимости полученных результатов.

На заседании 19 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по оценке влияния N-концевого аналога адренокортикотропного гормона АКТГ<sub>6-9</sub>-ПП на состояние функций нервной системы, микробиоту, морфофункциональное состояние толстой кишки в условиях хронического иммобилизационного стресса присвоить Ворвулю Антону Олеговичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 14, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета



Быков Анатолий Сергеевич

Ученый секретарь

диссертационного совета

Калюжин Олег Витальевич

«21» декабря 2023 года