

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, заведующей лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова» Ворониной Татьяны Александровны 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.

Изучение взаимоотношений между желудочно-кишечным трактом и центральной нервной системой, так называемой кишечно-мозговой оси остается актуальной проблемой современной медицинской науки. Коммуникации между мозгом и микробиотой толстой кишки представляют пример кооперации нервной и иммунной систем. При этом микробиота может оказывать влияние на когнитивные функции и развитие гипоталамо-гипофизарного ответа на стресс путем продукции различных нейромедиаторов, таких как серотонин, гамма-аминомасляная кислота, катехоламины и ацетилхолин. Установлено, что хроническое стрессирование способствует активации кишечно-мозговой оси, что приводит к нарушению параклеточной кишечной проницаемости и к изменениям состава микробиоценоза толстой кишки. В тоже время, дисбиоз является одним из факторов риска, способствующих развитию и увеличению степени тяжести различных хронических гастроэнтерологических заболеваний, а также формированию некоторых психогенных расстройств.

Вышеизложенное обуславливают необходимость разработки патогенетических способов коррекции дисбиотических нарушений, вызванных продолжительным стрессорным воздействием. Перспективным представляется использование препаратов, обладающих стресслимитирующим эффектом, и среди них внимание привлекают регуляторные пептиды из класса меланокортинов, для которых установлен полифункциональный характер их биологических эффектов, высокая биодоступность, отсутствие выраженных побочных эффектов. Ключевым представителем данного класса регуляторных пептидов является гептапептид АКТГ<sub>4-7</sub>-PGP (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), обладающий нейротропным, иммунотропным, антиноцицептивным, антигипоксическим и анксиолитическим эффектами.

Актуальность и своевременность диссертационной работы М.В. Свищевой, посвященной изучению изменений состояния микробиоты, морфофункциональных показателей толстой кишки и поведенческих реакций у крыс на фоне применения гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro в условиях хронического иммобилизационного стресса, опреде-

ляется широким распространением дисбиозов среди населения, в том числе вызванных продолжительными стрессорными воздействиями, и необходимостью разработки принципов терапии стрессиндуцированной патологии.

Таким образом, работа М.В. Свищевой является актуальной и имеет высокую значимость для микробиологии, патологической физиологии и фармакологии.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Свищевой М.В., обоснованы достаточным количеством животных в каждой экспериментальной группе, а также использованием современных высокоинформативных методов и сертифицированного оборудования. Объективность и высокая доказательность полученных результатов основывается на комплексном анализе установленных данных и их статистической обработке с использованием современных программ.

Основные положения, выносимые на защиту обоснованы, четко сформулированы и адекватны цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы закономерно вытекают из положений, имеют подтверждение в тексте диссертации, основаны на достоверных данных, согласуются с современными научными представлениями, имеют важное научное и практическое значения. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, достаточно обоснованы.

## **3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.**

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, наличием контрольных групп сравнения, применением современных и адекватных методов исследования и статистической обработки полученных данных.

Научная новизна диссертационной работы определяется полученными результатами. Впервые в эксперименте проведено комплексное исследование влияния применения гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro на состояние пристеночной микробиоты толстой кишки в условиях иммобилизационного стресса. Впервые определены морфологические показатели толстой кишки на фоне введения гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro в условиях хронического стресса. Впервые исследовано влияние многократного применения гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro в дозах 5, 50, 150 и 450 мкг/кг при хроническом иммобилизационном стрессе на поведение животных в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» и на уровень кортикостерона сыворотки крови крыс. Впервые проведен корреляционный анализ определяемых показателей при хроническом иммобилизационном стрессе и применении гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-

Pro. На основании полученных данных 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.), что свидетельствует о высокой научной новизне диссертационной работы.

#### **4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Научная значимость диссертационной работы Свищевой М.В. направлена на решение приоритетной научно-практической проблемы - изучения развития стрессиндуцированных нарушений микробиоты толстой кишки и поведенческих реакций, что расширяет существующие представления о функционировании кишечно-мозговой оси. Наряду с этим, большую значимость для науки и практики имеет разработка патогенетически обоснованных методов терапии данных нарушений с применением пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, обладающего выраженным стресслимитирующим эффектом. Следует отметить, что в работе впервые установлены эффективные дозы гептапептида, обладающие значительным корригирующим эффектом в отношении стрессиндуцированных сдвигов при хроническом иммобилизационном стрессе.

#### **5. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 160 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована таблицами и рисунками, содержит подробно проанализированные экспериментальные наблюдения, что делает изложенный материал наглядным и доступным. Замечаний к оформлению диссертации нет.

Во введении работы представлены актуальность изучаемой проблемы, научная новизна, четко сформулированы цель и задачи работы, изложены практическая значимость полученных результатов и основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы на основании изучения 263 литературных источников (в том числе 86 отечественных и 177 зарубежных) автор достаточно подробно отражает современные представления об изучаемой тематике. Диссертант информативно освещает имеющиеся представления о функционировании кишечно-мозговой оси и роли кишечной микробиоты. Особое внимание уделено анализу данных литературы о физиологических и фармакологических эффектах гептапептида АКТГ<sub>4-7</sub>-PGR.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, включая характеристику экспериментальных групп и препарата, изложена методика моделирования хронического иммобилизационного стресса, забора биологического материала, опи-

саны микробиологический, морфологический, поведенческий, биохимический и статистический методы исследования.

В главах, посвященных результатам собственных исследований подробно проанализированы состав пристеночной микробиоты, морфометрическое состояние толстой кишки, поведенческие реакции крыс в тестах открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта, уровень кортикостерона в условиях иммобилизационного стресса на фоне применения гептапептида АКТГ<sub>4-7</sub>-PGR. Представлены корреляционные взаимосвязи между изучаемыми микробиологическими, морфометрическими, поведенческими и биохимическими показателями при иммобилизационном стрессе и в условиях введения пептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro. В заключении представлен комплексный анализ полученных данных основанный на современных научных литературных представлениях.

Выводы диссертационной работы отвечают на поставленные задачи и логично вытекают из материалов работы. Практические рекомендации логичны и конкретны.

Автореферат полностью соответствует и отражает основное содержание диссертационного исследования.

Основные результаты исследования опубликованы в 14 научных работ, из них 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). Получен 1 патент РФ на изобретение.

Среди недостатков можно отметить несколько опечаток и некоторые стилистические неточности, что не снижает ценности диссертации.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1 Чем обоснован выбор доз гептапептида: 5, 50, 150 и 450 мкг/кг?

2 Какой метаболизм АКТГ<sub>4-7</sub> Pro-Gly-Pro в организме и могут ли его метаболиты оказывать влияние на эффективность?

3 Использованная Вами методика приподнятого крестообразного лабиринта является в настоящее время базисным тестом для оценки у животных тревожности. Вы провели дополнительное стрессирование (иммобилизацию) и получили усиление тревожного поведения и затем его ослабление при использовании гептапептида. А как влияет АКТГ<sub>4-7</sub> Pro-Gly-Pro на тревожное состояние крыс без применения иммобилизационного стресса?

Заданные вопросы не умаляют достоинств выполненной работы и носят уточняющий характер.

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

Диссертация Свищевой М.В. «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 на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной проблемы – изучение нарушений состава микробиоты, морфометрических показателей толстой кишки и поведенческих реакций у крыс на фоне применения гептапептида Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro в условиях хронического иммобилизационного стресса, что имеет существенное значение для микробиологии и патологической физиологии. Работа 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 (шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Татьяна Александровна Воронина

« 11 » 01 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.А. Ворониной «ЗАВЕРЯЮ»  
ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»  
к.б.н.

В.А.Крайнева

федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»  
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д.8  
Телефон: +7 (499) 151 18 81; e-mail: [zakusovpharm@mail.ru](mailto:zakusovpharm@mail.ru)

