

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 Мухиной Александры Юрьевны на тему «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтцина у крыс» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология, 14.03.03 – патологическая физиология.

1. Актуальность избранной темы.

В настоящее время оказано, что соматические и инфекционные патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как правило, сопровождаются дисбиозом кишечника, который провоцирует их затяжное лечение и способствует развитию осложнений, и дисбиотическое состояние рассматривается как один из важнейших факторов, приводящих к увеличению частоты и тяжести острых инфекционных и хронических заболеваний. В связи с этим, точная диагностика дисбиоза и поиск путей его коррекции и профилактики является своевременным и актуальным направлением исследований.

Значительную роль в нормальном функционировании ЖКТ играют двусторонние связи оси «микробиота-кишечник - мозг», которые могут быть нарушены под влиянием стрессорных воздействий. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что острое и, особенно, хроническое стрессорное воздействие повышает риск развития язвенной болезни желудка, синдрома раздраженного кишечника, метаболического синдрома, дисбиоза и другой патологии ЖКТ. Важная роль стрессорных воздействий в развитии различных психогенных расстройств, в том числе и патологий ЖКТ, отражена в МКБ-10 под рубриками F43, F62, Z61, Z73 и др.

Вышеизложенное обуславливает целесообразность поиска препаратов, лимитирующих стрессорное воздействие и оказывающих позитивное влияние на возникающий при воздействии стресса дисбиоз кишечника. В качестве веществ с подобным спектром действия могут рассматриваться некоторые регуляторные пептиды, обладающие высокой полифункциональной биологической активностью и играющие важную роль в поддержании гомеостаза организма как в физиологических условиях, так и при развитии общего адаптационного синдрома. Одним из представителей данного класса биологически активных веществ является тафтцин-ППП, обладающий как центральными, так и периферическими эффектами.

Диссертационное исследование А.Ю. Мухиной, выполненное на стыке нескольких дисциплин, целью которого стало изучение взаимосвязи изменений состава микробиоты, морфометрических показателей толстой кишки и функций нервной системы крыс в условиях иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ППП, выявляет роль стрессорных воздействий в нарушении состояния микробиоты толстой кишки.

Полученные данные позволяют разработать патогенетически обоснованные способы коррекции вызванных стрессом сдвигов, в том числе в составе микробиоценоза толстой кишки, что делает работу высоко актуальной и теоретически и практически важной.

Таким образом, диссертация Александры Юрьевны Мухиной, посвящена одному из наиболее перспективных направлений в современной медико-биологической науке и является актуальной, своевременной и имеющей значимость для микробиологии, патологической физиологии и фармакологии.

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

При выполнении диссертационной работы Мухиной А.Ю. проведены экспериментальные исследования с использованием комплекса бактериологических, морфологических, поведенческих, биохимических и экспериментальных исследований, направленных на изучение взаимосвязи изменений состава микробиоты, морфометрических показателей толстой кишки и функций нервной системы крыс в условиях иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ППП. Диссертантом получен обширный фактический материал, всесторонний анализ которого позволил автору решить поставленные в работе задачи и достичь заявленной цели.

Основные положения, выносимые автором на защиту, четко сформулированы и отражают наиболее значимые теоретические закономерности, выявленные автором. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы имеют логическое подтверждение в тексте, основаны на полученных результатах и согласуются с современными научными представлениями в данном направлении. Содержание представленных материалов свидетельствует о полной завершенности данной диссертационной работы.

Указанные обстоятельства позволяют считать изложенные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации достаточно обоснованными.

3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность полученных в ходе работы данных достигнута применением общепринятых и адекватных поставленным задачам методов исследования с использованием интактных, контрольных и опытных групп экспериментальных животных. Результаты проведенных бактериологических, морфологических, поведенческих, биохимических исследований корректно обработаны с помощью широкого спектра методов статистического анализа, что позволяет положительно судить о достоверности представленных результатов, сформулированных выводов и положений.

Работа имеет высокую степень научной новизны, поскольку все результаты в ней получены впервые. Во-первых, в работе впервые проведено комплексное исследование состояния толстокишечного микробиоценоза в условиях хронического иммобилизационного стресса с изучением удельного содержания представителей микробиоты, частоты их встречаемости. Во-

вторых, автором изучено влияние тафтцина-ПГП на количественный и качественный состав мукозной микробиоты и морфофункциональное состояние стенки толстой кишки при хроническом иммобилизационном стрессе. В-третьих, выполнено комплексное исследование эффектов тафтцина-ПГП на поведенческие реакции и содержание кортикостерона в сыворотке крови у крыс в условиях стресса. В-четвертых, определены дозы тафтцина-ПГП, обладающие выраженным корригирующим влиянием на стрессиндуцированные сдвиги исследованных показателей в условиях хронического иммобилизационного стресса. В-пятых, автором представлены результаты патофизиологического анализа корреляционных взаимоотношений изменения исследованных показателей в условиях стресса и применения тафтцина-ПГП.

О научной новизне работы свидетельствует факт получения по результатам исследования патента РФ на изобретения.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Диссертационное исследование Мухиной А.Ю. имеет несомненную значимость для медико-биологической науки, поскольку расширяет существующие представления о механизмах развития стрессиндуцированного дисбиоза и функционировании оси кишечник-мозг. Кроме того, результаты диссертационного исследования демонстрируют перспективность использования препаратов на основе регуляторных пептидов в целом и тафтцина-ПГП, в частности, для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к коррекции дисрегуляторной патологии, в том числе стрессиндуцированных сдвигов в составе толстокишечного микробиоценоза.

Полученные в диссертации данные о возможности коррекции стрессиндуцированного дисбиоза с помощью тафтцина-ПГП следует учитывать при его использовании в клинической практике.

5. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа Мухиной А.Ю. написана в традиционном стиле с использованием понятного профессионального языка, оформлена традиционно в соответствии с требованиями, изложена на 155 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, заключения, выводы, практических рекомендаций, списка литературы с достаточным количеством источников (198, в том числе 84 отечественных и 114 зарубежных), а также приложение с табличным материалом. Диссертация содержит 14 таблиц и 15 рисунков.

Во введении приведено обоснование актуальности темы, четко сформулированы цель и задачи работы, достаточно информативно изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, ясно изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, состоящий из 4 подглав. В первой части обзора проведен анализ роли микробиоты толстой кишки в

поддержании гомеостаза. Во второй и третьих подглавах широко освещены имеющиеся данные о взаимосвязи между функциональным состоянием микробиоты и функций нервной системы, а также отражены современные взгляды на роль стресса в изменении состава микробиоты. В четвертом разделе представлены имеющиеся данные об отдельных биологических и фармакологических эффектах тафтцина-ППП. Каждая часть обзора отражает ориентированность автора в проблеме и дает представление о современном состоянии и актуальности темы исследования.

Во второй главе диссертации достаточно подробно и исчерпывающе отражены материалы и методы исследования, включая характеристики экспериментальных групп животных, пептида, схемы, дозы и способы введения, описаны экспериментальная модель стрессорного воздействия, методики забора биологического материала и определения изучаемых показателей, описаны использованные методы статистической обработки результатов.

Третья и четвертая главы собственных исследований включают данные о влиянии хронического иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ППП на состояние микробиоты толстой кишки крыс и изменения ее морфофункционального состояния. Показано, что применение тафтцина-ППП дозозависимо корригирует стресс-индуцированный дисбиоз.

В пятой главе представлена информация о функциональном состоянии нервной системы крыс в условиях иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ППП, которое оценивалось с помощью тестов открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, «Rotarod», «отдергивание хвоста» (tail-flick), что отражено в соответствующих подглавах. Показано, что применение тафтцина-ППП в условиях стресса способствовало нивелированию вызванных стрессом изменений поведенческих реакций у крыс за счет коррекции уровней тревожности (в дозах 250 и 750 мкг/кг), моторной координации (в дозе 80 мкг/кг), ориентировочно-исследовательской активности и эмоциональности (во всех дозах) и не оказывало влияния на температурную болевую чувствительность.

В шестой главе отражены данные о содержании кортикостерона в сыворотке крови крыс в условиях иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ППП. Показано, повышение продукции адаптивных гормонов в условиях иммобилизационного стресса, а также снижение уровней кортикостерона при применении тафтцина-ПППс наибольшей выраженностью эффекта в дозах 250 и 750 мкг/кг.

В заключительной седьмой главе представлены корреляционные взаимоотношения между состоянием микробиоценоза толстой кишки, ее морфометрическими показателями и состоянием функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ППП. Установлено значительное увеличение количества разнонаправленных корреляционных связей между исследованными показателями при стрессе. Тогда как применение тафтцина-ППП в условиях стресса приводило к снижению общего количества корреляционных взаимосвязей и дозозависимо влияло на их характер.

В заключении дается полный анализ полученных данных с использованием широкого диапазона литературных данных.

Выводы диссертационной работы и практические рекомендации логичны и обоснованы полученными результатами.

В приложении представлены 10 таблиц, включающих значения коэффициентов ранговой корреляции между исследованными показателями.

В автореферате отражены основные положения и выводы, полностью соответствующие тексту диссертации.

Основные результаты исследования опубликованы в 11 работах, из них 4 – в изданиях Перечня ВАК, в том числе 2 – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus. Получен патент РФ на изобретение.

Среди отдельных недостатков можно отметить некоторые стилистические и смысловые неточности, а также опечатки. Указанные замечания по представленной диссертационной работе не снижают ее ценности и не носят принципиальный характер.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Известно, что в экспериментальных работах важное значение имеет выбор экспериментальных животных. Чем обоснован выбор крыс Вистар для данного исследования?

2. Использованный в работе гептапептид состоит из деривата тафтцинаитрипептида Pro-Gly-Pro. В современных исследованиях показано, что пептиды Pro-Gly-Pro и Gly-Pro обладают собственными физиологическими эффектами. Допускаете ли Вы, что полученные Вами результаты при применении тафтцина-ППП могут быть обусловлены собственными эффектами фрагментов, образовавшихся в результате его протеолиза?

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

Таким образом, диссертация А. Ю. Мухиной «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтцина у крыс», 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 актуальной научной задачи, направленной на исследование взаимосвязей между состоянием микробиоценоза, морфофункциональным состоянием толстой кишки, функций нервной системы животных в условиях хронического иммобилизационного стресса и применения тафтцина-ППП, и имеющей существенное значение для микробиологии и патологической физиологии, что соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения 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»), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Александра Юрьевна Мухина 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

«28» апреля 2020 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



«28» апреля 2020 г.

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