

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
и инновационному развитию

ФГБОУ ВО КГМУ

Минздрава России,

доктор медицинских наук,

доцент П.В. Ткаченко



«12» июня 2019 г.

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования**

«Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

Диссертация Мухиной Александры Юрьевны «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтина у крыс» 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.

Мухина А.Ю. с отличием окончила Курский государственный медицинский университет по специальности «медико-профилактическое дело» в 2012 году.

В период подготовки диссертации Александра Юрьевна Мухина работала

ассистентом кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В период с 2012 по 2013 гг. обучалась в интернатуре по специальности эпидемиология.

В период с 2015 по 2019 гг. обучалась в заочной аспирантуре на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии. Справка о сдаче кандидатских экзаменов «История и философия науки (медицинские науки)», «Иностранный язык (английский)», «Микробиология 03.02.03» и «Патологическая физиология 14.03.03.» № 103 выдана в 2019 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.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Актуальность темы исследования

Современные представления о бинаправленной коммуникации между нервной системой и кишечной микробиотой нашли отражение в понятии «кишечно-мозговая ось», которая координирует физиологические функции и метаболические реакции посредством автономной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, а также молекул «микробной сигнализации».

Стресс, являясь неспецифической реакцией в ответ на раздражители чрезмерной силы, способен активировать кишечно-мозговую ось с помощью гормональных и нейронных путей, что влечет за собой нарушение барьерной

функции кишечника и аберрации в составе микробиоценоза толстой кишки. При этом воздействие стресса на ранних этапах развития способно модулировать профиль микробиоты на протяжении всей жизни. Установлено, что изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты, в свою очередь, влияют на стресс-реакцию, когнитивные способности, тревожность, продукцию нейротрофических факторов. Однако представленные в современной литературе данные указывают на некоторые противоречия во взглядах на взаимное влияние микробиоты толстой кишки и функционального состояния нервной системы.

Поэтому представляется перспективным разработка патогенетически обоснованных способов коррекции сдвигов в составе кишечного микробиоценоза с использованием препаратов, оказывающих стресс-лимитирующее действие. До настоящего времени наиболее распространенными средствами лечения тревожных и стресс-ассоциированных расстройств остаются бензодиазепины, применение которых сопровождается развитием ряда нежелательных эффектов. В связи с этим отдельный интерес представляют препараты, разработанные на основе регуляторных пептидов. В частности, на основе производного тафтцина Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (тафтцин-пгп) создан анксиолитик селанк, обладающий широким спектром биологической активности и полифункциональностью. Согласно современным исследованиям, тафтцин-пгп проявляет не только анксиолитическую и ноотропную активность, но и оказывает местное влияние. Так, установлено его антиульцерогенное действие в условиях стресса, иммунотропная активность, антикоагулянтные эффекты. Безопасность применения и плеiotропность эффектов послужили основанием для выбора тафтцина-пгп с целью коррекции стресс-индуцированных качественных и количественных изменений состава мукозной микробиоты толстой кишки.

Диссертационное исследование (№ государственной регистрации АААА-А15-115120110096-5) выполнено по основному плану научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного об-

разовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 проведено комплексное исследование состояния толстокишечного микробиоценоза в условиях хронического иммобилизационного стресса с изучением удельного содержания представителей микробиоты, частоты их встречаемости и относительного среднего.

Впервые изучено влияние селанка на количественный и качественный состав мукозной микробиоты и морфофункциональное состояние стенки толстой кишки при хроническом иммобилизационном стрессе.

Впервые выполнено комплексное исследование эффектов тафтцина-пгп на поведенческие реакции и содержание кортикостерона в сыворотке крови у крыс в условиях стресса.

Впервые определены дозы тафтцина-пгп (селанка), обладающие выраженным корригирующим влиянием на стрессиндуцированные сдвиги исследований показателей в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Впервые выполнен патофизиологический анализ корреляционных взаимоотношений изменения исследованных показателей в условиях стресса и применения тафтцина-пгп.

Научно-практическая значимость работы

Полученные результаты способствуют расширению существующих представлений о механизмах развития стрессиндуцированного дисбиоза. Экспериментальные данные способствуют обоснованию применения тафтцина-пгп с целью коррекции стресс-индуцированных сдвигов в составе толстокишечного микробиоценоза.

На основании результатов исследования получен патент «Применение пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro (селанка) для коррекции дисбиоза при хроническом иммобилизационном стрессе» (патент на изобретение №2681217 от 05.03.2019 г.).

Результаты работы подтверждают полифункциональность биологических эффектов регуляторных пептидов, расширяют представления о функционировании оси кишечник-мозг и способствуют разработке новых патогенетически обоснованных подходов к коррекции дисрегуляторной патологии.

Внедрение результатов диссертации

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

Апробация работы

Материалы диссертационного исследования представлены 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); III Всероссийской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодых ученых и специалистов «Эндогенные бактериальные инфекции: клинико-микробиологические и иммунологические аспекты» (Оренбург, 2019), V Всероссийской научно-практической конференции «Павловские чтения» (Курск, 2019).

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях

По материалам диссертации в центральной и региональной печати опубликовано 11 работ, включая 4 – 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 на изобретение. В публикациях содержится полный объем информации по теме диссертации.

Заключение

Диссертация «Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтина у крыс» Мухиной А.Ю. представляет собой решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для микробиологии и патологической физиологии. Работа выполнена на высоком уровне, имеет теоретическое и практическое значение и по актуальности, объему, научно-методическому уровню и полученным результатам соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

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.

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

Присутствовало на заседании 28 чел., в том числе, 22 чел., имеющих ученую степень. Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 16 от «28» мая 2019 г.

Елена Васильевна Шаталова

« 12 » июля 2019 г.

Россия,
Органи
Н. Н. доцент



М.П.

О.А. Медведева