

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.005.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТОКСИКОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ГОЛИКОВА
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16.12.2025 № 12

О присуждении Ивановой Анастасии Юрьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Модуляция состава и метаболической активности микробиоты кишечника с помощью фармакологических и пребиотических средств в эксперименте» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 14 октября 2025 года (протокол заседания № 8) диссертационным советом 68.1.005.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 1 (Приказ Рособнадзора от 10.09.2010 №2296-576, Приказ Министерства науки и высшего образования от 03.06.2021 №561/нк).

Соискатель Иванова Анастасия Юрьевна, 1985 года рождения.

В 2007 году соискатель с отличием окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, диплом о высшем образовании ВСА 0311191 от 25.06.2007 года по специальности «Фармация», с присуждением квалификации Провизор.

С 2007 года по 2014 год работала в должности инженера первой категории, 2014 года по 2016 год в должности младшего научного сотрудника в

Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова». С 2016 года по настоящее время Иванова А.Ю. работает в должности инженера-лаборанта второй категории научно-исследовательской лаборатории сердечно-сосудистой системы кафедры фармакологии факультете фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ имени М.В. Ломоносова) и в должности младшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2018 по 2021 год обучалась в МГУ имени М.В. Ломоносова по основной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации в аспирантуре по направлению 30.06.01 Фундаментальная медицина, присвоена квалификация Исследователь. Преподаватель-исследователь, диплом АА 003796.

Диссертация выполнена на базе кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова при выполнении НИР по государственному контракту от 09 января 2018 года № 04м-17/110-03 «Изучение механизмов ишемического повреждения миокарда и мозга с определением новых мишеней для фармакологической коррекции». Работа одобрена на заседании комиссии по биоэтике МГУ имени М.В. Ломоносова (заседание Этической комиссии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова № 4 от 16 ноября 2018 года).

Научный руководитель – Медведев Олег Стефанович, профессор, доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), Медицинский научно-образовательный институт МГУ имени М.В. Ломоносова,

кафедра фармакологии факультета фундаментальной медицины, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Корниенко Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней им. профессора И.М. Воронцова Факультета послевузовского дополнительного профессионального образования, профессор кафедры;

Борщев Юрий Юрьевич – кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский отдел физиологической микроэндоэкологии Института экспериментальной медицины, заведующий отделом дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), в своем положительном отзыве, подписанном **Карповой Инессой Владимировной**, доктором биологических наук, доцентом, старшим научным сотрудником отдела нейрофармакологии имени академика РАМН С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ» и Ермоленко Еленой Игоревной, доктором медицинских наук, доцентом, заведующим лабораторией биомедицинской микроэкологии отдела молекулярной микробиологии имени академика РАН А.А. Тотоляна ФГБНУ «ИЭМ» указала, что диссертационная работа Ивановой Анастасии Юрьевны на тему «Модуляция состава и метаболической активности микробиоты кишечника с помощью фармакологических и пребиотических средств в эксперименте», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология,

клиническая фармакология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача по экспериментальному обоснованию возможности воздействия на функции организма-хозяина за счет модуляции микробиоты кишечника с использованием фармакологических и пребиотических средств.

Диссертационная работа полностью соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор Иванова А.Ю. достойна присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела нейрофармакологии имени академика РАМН С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ», протокол № 1-11-25 от 26.11.2025 г.

Соискатель имеет 11 научных работ по теме диссертации, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 3 статьи опубликованы в журналах индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science, Springer, 1 статья в сборнике конференции Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT, 2020) и 5 тезисов докладов всероссийских и международных конференций.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Авторский вклад соискателя состоял в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования, включая получение исходных данных, обработку и интерпретацию полученных результатов, подготовку публикаций, написание диссертации и автореферата.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Изменение функциональной активности микробиоты кишечника крыс на фоне диеты с повышенным содержанием жировых продуктов с различным жирнокислотным составом / А.Ю. Иванова, И.В. Широков, М.А. Белоусова, Н.А. Медведева, О.С. Медведев // Технологии живых систем. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 29-41.

2. Способность коэнзима Q10 увеличивать генерацию водорода микробиотой кишечника крыс как новый компонент в механизме реализации его антиоксидантных эффектов / А.Ю. Иванова, И.В. Широков, Г.Н. Бондаренко, О.С. Медведев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 12. – С. 20-24.

3. Effects of Coenzyme Q10 on the Biomarkers (Hydrogen, Methane, SCFA and TMA) and Composition of the Gut Microbiome in Rats / A.Yu. Ivanova, I.V. Shirokov, S.V. Toshchacov, A.D. Kozlova, O.N. Obolenskaya, S.S. Mariasina, V.A. Ivlev, I.B. Gartseev, O.S. Medvedev // Pharmaceuticals. – 2023. – Vol. 16, № 5. – P. 686.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» – ведущая организация. Отзыв положительный, содержит замечания и вопросы.

Замечания:

1. В автореферате недостаточно подробно описаны методы исследования.

2. Ни в диссертации, ни в автореферате при описании схем экспериментов не указаны сроки введения лекарственных средств, биодобавок и применяемых диет. Соответствующая информация содержится только в описании результатов исследования.

3. Используемые фармакологические субстанции относятся к разным классам фармакологических веществ, каждая субстанция, кроме смеси фруктоолигосахаридов, применялось только в одной дозе, причем в разных сериях экспериментов измеряли различные параметры, что не позволило прямо

сопоставить эффекты изученных фармакологических препаратов с применяемой биодобавкой и результатами воздействия диет.

4. В работе отсутствует информация об обосновании доз применяемых фармакологических и пребиотических средств в экспериментах на крысах.

5. При обсуждении собственных данных автор не сопоставляет результаты, полученные в разных сериях экспериментов, в результате чего выводы, в основном представляют собой формальное перечисление статистически значимых результатов.

6. При описании методов статистической обработки данных автор указывает, что «корреляционные зависимости были рассчитаны с использованием коэффициента ранговой корреляции Пирсона» (стр.70). Данное выражение некорректно, поскольку коэффициент корреляции Пирсона вычисляется на основе исходных значений, а не их рангов. При этом, исходные данные должны подчиняться закону нормального распределения.

7. Среди методов статистической обработки данных не названы те, которые использовались для анализа микробных сообществ. Упоминания о них, как и сведения о соответствующем пакете программ, содержатся лишь в главах, посвященных изложению результатов.

В диссертации и автореферате присутствуют незначительные грамматические и синтаксические ошибки, а также неточности и некорректные формулировки:

1. Использование сокращений заголовках, что не соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.

2. На странице 33 диссертации приведено некорректное сокращение названия термина «грамотрицательные бактерии». Сокращение грам(-) является научным жаргоном и в академических текстах неприемлимо.

3. Ошибки в написании латинских названий микроорганизмов. Например, на с.5 названия вида бактерий *Clostridioides difficile* написано с заглавной буквы. Правильное написание: название рода с заглавной буквы, а название вида – со строчной.

4. В работе неоднократно используются устаревшие названия микроорганизмов. В частности, филум *Proteobacteria* в современной классификации принято называть *Pseudomonadota*; филум *Firmicutes* – *Bacillota*. При цитировании работ прежних лет предпочтительно указывать оба названия: современное, а затем в скобках - устаревшее, использованное автором. Например, *Proteobacteria* (синоним *Pseudomonadota*).

5. Не совсем понятно, что автор имеет ввиду, используя термин «лактобактерии»: молочнокислые бактерии (lactic acid bacteria) или лактобациллы. К тому же, диссертанту необходимо учитывать произошедшую в 2020 году реклассификацию лактобацилл, которые теперь относят к двум семействам с новыми названиями родов (Zheng, J. et. al. (2020): 10.1099/ijsem.0.004107

Вопросы:

1. Чем обусловлен выбор доз применяемых в работе фармакологических и пребиотических средств? Как эти величины соотносятся с соответствующими дозировками, рекомендованными для человека?

2. Для фиксации головы крысы в установке для получения пробы воздуха (опытный образец 2) применялся пластиковый хомут, плотно охватывающий шею сзади и с боков. Уверены ли Вы, что данный элемент не пережимал общие сонные артерии животного?

3. Чем Вы объясните, что применение диеты, содержащей 5% фруктоолигосахаридов ведет к повышению альфа-разнообразия микроорганизмов, а 25% – к снижению?

4. Какое из применяемых Вами воздействий вызывало наиболее грубое нарушение микробиоты и каковы механизмы этого воздействия?

5. Какие предположения об особенностях микробиоты можно сделать, основываясь на информации о концентрациях и соотношению содержания молекулярного водорода и метана в выдыхаемом воздухе и проведенного корреляционного анализа?

Корниенко Елена Александровна – официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор. Отзыв положительный, содержит вопросы:

1. Учитывая разные механизмы модуляции метаболизма кишечной микробиоты, что вы могли бы рекомендовать людям для профилактики современных социально-значимых заболеваний: Ограничение животных жиров? Включение в рацион заменителя молочного жира? Прием пребиотиков? Диету с увеличением пищевых волокон? Индивидуальную оценку уровня водорода и метана в выдыхаемом воздухе с подбором оптимальной индивидуальной диеты?

Борщев Юрий Юрьевич – официальный оппонент, кандидат биологических наук. Отзыв положительный, содержит вопросы и замечания:

1. Автору удалось показать возможность модуляции состава кишечной микробиоты выбранными фармакологическими и пребиотическими средствами, однако данные инструменты являются частным случаем из широкого ассортимента препаратов, используемых в клинической практике и исследовательской работе. Какие способы управляемой модуляции состава кишечной микробиоты рассматриваются диссертантом в качестве наиболее перспективных?

2. Экспериментальная часть диссертационного исследования выполнена исключительно на крысах, что связано с техническими ограничениями, а именно, необходимостью проведения дыхательного теста и особенностями сбора воздушной пробы на экспериментальной установке у мелких грызунов. Вместе с тем, полученные данные требуют экспериментальной валидации с использованием других видов лабораторных животных, что является одним из ограничений исследования и нуждается в соответствующих пояснениях.

3. В задачах исследования автором уделяется ключевая роль изучению ферментативной активности микробиоты. При этом во введении акцентируется внимание на специфичности метаногенеза у человека и животных исключительно с участием архей. В связи с этим возникают вопросы к установочной части исследования. Каким образом проводилась валидация

метода оценки активности ферментов по газам в выдыхаемом воздухе? Существуют ли такие данные на примерах конкретных ферментативных систем у конвенциональных грызунов, безмикробных животных, человека?

4. Включение результатов, полученных на животных, находившихся на высокожировой диете, обогащает работу на феноменологическом уровне, но несколько выбивается из общего контекста исследования и его протокола предусматривающего использование «фармакологических и пребиотических средств». В составе коммерческих продуктов, отобранных для исследования, присутствует масса сопутствующих технологических и пищевых добавок, что требует отдельных исследований эффективности основного продукта. Кроме того, в исследование включена группа с потреблением спреда на основе заменителя молочного жира «Эколакт», что требует пояснений с точки зрения существующих ограничений на использование торговых (коммерческих) названий в научной литературе.

5. Сравнение значений исследуемых показателей с использованием непараметрического критерия ранговых сумм Манно-Уитни предусматривает оценку различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо количественно измеренного признака, что допускает использование этого критерия в группах сравнения группы контроля с группой воздействия, но представляется некорректным в случае множественных сравнений.

Морозов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук (3.1.30 Гастроэнтерология и диетология), ведущий научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи. Отзыв положительный, содержит замечания:

1. В автореферате недостаточно обоснован выбор конкретных противомикробных и противопротозойных препаратов, использованных в качестве средств воздействия на кишечную микробиоту.

2. Для моделирования высокожирового рациона использованы несколько видов жировых продуктов (в том числе «Эколакт», «транс-жиры»). Однако характеристики этих продуктов в тексте автореферата отсутствуют, в частности нет разъяснения их жирнокислотного состава, не указаны их дозировки в составе экспериментального рациона.

Полуэктова Елена Александровна – доктор медицинских наук (14.01.04-Внутренние болезни), доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, не содержит вопросы и замечания.

Веселова Ольга Федоровна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, вопросы и замечания не содержит.

Тропская Наталия Сергеевна – доктор биологических наук, доцент, заведующий научной лабораторией экспериментальной патологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв положительный, вопросы и замечания не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их компетентности, известными научными исследованиями, публикационной активностью по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, наличием в ведущей организации ученых, известных своими исследованиями по теме защищаемой диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея о возможности модуляции состава и метаболической активности микробиоты кишечника фармакологическими и пребиотическими средствами под контролем результатов измерения содержания газовых метаболитов (водорода и метана) в выдыхаемом воздухе;

предложен нетрадиционный подход оценки ферментативной активности микробиоты кишечника у крыс по регистрации водорода и метана в выдыхаемом воздухе с помощью разработанной оригинальной лабораторной установки;

доказана возможность модуляции микробиоты кишечника с помощью тормозящих и стимулирующих средств, влияющих на индивидуальные характеристики микробиома;

введены новые представления о способах модуляции микробиоты кишечника, основанные на различном исходном таксономическом составе у низко- и высокометановых лабораторных животных (крыс).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана целесообразность использования комплексного подхода, включающего анализ газовых метаболитов и таксономического состава микробиоты для расширения представлений о сложных взаимодействиях между микробиотой кишечника и организмом хозяина;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных фармакологических, биохимических, микроскопических, морфометрических, гистохимических, молекулярно-биологических методов исследования;

изложены аргументы о целесообразности дальнейших экспериментальных исследований по модуляции ферментативной активности и таксономического состава микробиоты кишечника с использованием различных лекарственных препаратов и пребиотических средств;

раскрыты особенности реакции микробиоты кишечника крыс с различным исходным профилем (водород- и метангенераторы) на однократные нагрузки сложными углеводами;

изучены корреляционные связи между таксономическим составом и метаболитами микробиоты кишечника (водородом и метаном) на фоне введения лабораторным животным (крысам) антибиотика рифаксимины, противомикробного противопрозоидного средства метронидазола, повышенного содержания ненасыщенных жирных кислот и фруктоолигосахаридов в рационе;

проведена модернизация экспериментальных подходов к оценке модуляции функциональной активности микробиоты кишечника и ее таксономического состава с помощью фармакологических и пребиотических средств.

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

разработаны и внедрены новые методы изучения ферментативной активности микробиоты кишечника у крыс в образовательный процесс кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М. В. Ломоносова (акт внедрения от 16.06.2025), в экспериментальную работу и практическую деятельность лаборатории экспериментальной фармакологии Института экспериментальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 02.06.2025);

определены перспективы практического использования результатов исследования микробиома кишечника и целесообразность внедрения разработанного метода оценки влияния различных агентов (лекарственных средств, пре-, про-, синбиотиков, постбиотиков) на модуляцию микробиоты кишечника;

создан метод идентификации в выдыхаемом воздухе у лабораторных животных газовых метаболитов для оценки ферментативной активности микробиоты кишечника;

представлены предложения по дальнейшему усовершенствованию методов неинвазивного мониторинга уровня водорода и метана в выдыхаемом воздухе у человека для персонализированного контроля эффективности проводимой терапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы алгоритм и методики проведения исследований, показана воспроизводимость результатов исследований в различных условиях;

теория построена на доказательных данных, согласуется с опубликованными результатами экспериментальных исследований по теме диссертации;

идея базируется на обобщении передового опыта отечественных и зарубежных исследователей о способах оценки состояния и коррекции микробиоты кишечника у лабораторных животных;

использованы сравнения авторских данных с результатами, полученными ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение отдельных результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по тематике диссертации;

использованы современные высокоинформативные методы исследований (фармакологические, биохимические, молекулярно-биологические, морфологические, аналитические) в сочетании с адекватными методами статистической обработки полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: планировании экспериментов, разработке оптимальных методических подходов, проведении экспериментальной части работы,

статистической обработке полученных данных и их интерпретации, обосновании научных положений, выводов, подготовке основных публикаций по теме диссертационной работы и апробации результатов на конференциях.

В ходе защиты диссертации прозвучали следующие вопросы и замечания:

- доктором медицинских наук, профессором Ю.Ю. Ивницким о возможности экстраполяции полученных данных на животных для человека;
- доктором биологических наук, профессором А.Л. Коваленко о сроках наблюдения за животными после введения рифаксими́на и метрони́дозола.

Соискатель Иванова Анастасия Юрьевна согласилась с высказанными замечаниями и дала аргументированные ответы на заданные в ходе заседания вопросы ведущей организации, официальных оппонентов и членов диссертационного совета.

На заседании 16 декабря 2025 года диссертационный совет принял решение:

за решение научной задачи по экспериментальному обоснованию нового направления модуляции микробиоты кишечника с использованием фармакологических и пребиотических средств, имеющей важное значение для развития фармакологии, клинической фармакологии, присудить Ивановой А.Ю. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 6 докторов наук по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета

17 декабря 2025 года



Баринов Владимир Александрович

Луковникова Любовь Владимировна