

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Ивановой А. Ю. на тему «Модуляция состава и метаболической активности микробиоты кишечника с помощью фармакологических и пребиотических средств в эксперименте», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования. В последние годы наблюдается значительный рост фундаментальных и клинических исследований, направленных на понимание взаимодействия микробиоты кишечника с организмом хозяина. Микробиота кишечника может выполнять как защитные функции, так и быть провоцирующим фактором в развитии и течении различных заболеваний. Убедительным подтверждением высокой научной активности и актуальности данного направления служит большое количество публикаций в авторитетных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science) по таким важным темам, как ожирение, диабет 2 типа, рак, сердечно-сосудистые заболевания, где прослеживается непосредственная связь с состоянием микробиоты кишечника. Это подчёркивает значимость изучения влияния микробиоты кишечника на организм в целом для современной медицины и биологии.

Определение таксономического состава позволяет понять базовую структуру и разнообразие кишечной экосистемы. В дополнение к таксономическому составу необходимо исследовать метаболические и функциональные характеристики кишечной микробиоты. Это связано с тем, что метаболиты, образующиеся в результате жизнедеятельности микроорганизмов, напрямую влияют на физиологические процессы в желудочно-кишечном тракте (выполняют энергетическую функцию, поддерживают целостность слизисто-эпителиального барьера) и участвуют в регуляции системных функций организма.

Актуальной задачей является разработка и поиск новых, надежных биомаркеров, которые могли бы объективно отражать активность кишечной микробиоты. Определение концентраций водорода и метана в выдыхаемом

Вх. № 78
«21» ноября 2025 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Лиссертационный совет

воздухе является перспективным подходом, так как их образование тесно связано с ферментацией пищевых волокон. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства молекулярного водорода, открытые в 2007 году японскими учеными, подкрепляют интерес к его изучению и использованию в качестве маркера.

Таким образом, актуальность исследования обусловлена необходимостью как углубленного понимания функциональной роли микробиоты путем анализа ее метаболитов, так и развитием неинвазивных, точных методов диагностики состояния микробиоты, основанных на определении водорода и метана в выдыхаемом воздухе.

Научная новизна исследования заключается в дифференцированном анализе влияния различных типов терапевтических и диетических вмешательств на таксономическую структуру и метаболическую активность (газовый профиль) кишечной микробиоты. Впервые показано, что эффект рифаксимины и метронидазола на микробиоту различен: рифаксимин вызывает перестройку таксономии с сопутствующим изменением метаболитов (рост водорода и подавление метана), тогда как метронидазол преимущественно влияет на таксономию (снижение α - и β -разнообразия, перераспределение родов *Firmicutes*), не затрагивая газовый профиль. Кроме того, исследование впервые выявило, что антиоксидант коэнзим Q10 модулирует микробиоту в сторону повышения продукции водорода и короткоцепочечных жирных кислот. Новизна также касается дозозависимого ответа на получение вместе с кормом пребиотика фруктоолигосахариды (ФОС): низкие концентрации ФОС (5%) повышают межвидовое разнообразие (α -разнообразие), а высокие (25%) — изменяют β -разнообразие и усиливают продукцию водорода, в то время как включение в рацион ненасыщенных жирных кислот продемонстрировало улучшение барьерной функции и рост продукции водорода.

Обоснованность и достоверность результатов исследования. Работа построена методически правильно. Достоверность полученных результатов основывается на использовании достаточного массива экспериментальных

данных, современными методами исследования, включающими газовую хроматографию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса, высокоэффективную жидкостную хроматографию, высокопроизводительное 16S-rPHK секвенирование, и применении адекватных современных статистических методах. Дизайн эксперимента составлен грамотно и позволяет последовательно раскрыть поставленные задачи. Выполненные этапы работы и полученные результаты вытекают из поставленных задач, формируя цельное и логически завершенное исследование. Обоснованность выводов, научных положений и рекомендаций полностью подтверждается полученными результатами исследования. Положения, выносимые на защиту, систематизируют сформулированные автором выводы.

По материалам диссертационной работы было опубликовано 11 работ, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, Springer, 1 статья в сборнике конференции и 5 тезисов докладов всероссийских и международных конференций.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации. Результаты исследования используются в учебно-педагогическом процессе и научно-исследовательской работе кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М. В. Ломоносова, а также применяются в научной работе и практической деятельности лаборатории экспериментальной фармакологии Института экспериментальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова, являющегося структурным подразделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Структура, содержание и оформление диссертации. Диссертационная работа изложена на 164 страницах машинописного текста, где представлены введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, а также выводы, список литературы и приложение. В работе содержится 9 таблиц и 33 рисунка. В списке использованной литературы представлены 31 отечественный и 261 зарубежный источник.

Во введении представлено обоснование актуальности исследования, сформулированы его цель и задачи. Определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также методологическая база. Изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены данные об апробации результатов, оценке их достоверности и личном вкладе соискателя. Завершает введение информация о структуре и объеме диссертации.

Первая глава диссертации (обзор литературы), посвященная анализу литературных данных, охватывает три ключевых аспекта. Первый раскрывает роль микробиоты в регуляции физиологических процессов организма. Второй посвящен биомаркерам микробного происхождения, где детально описаны пути их образования и функциональное значение. Третий раздел представляет обзор актуальных подходов к целенаправленной модуляции состава и метаболической активности кишечного микробного сообщества.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования всех серий эксперимента, сопровождающийся графической иллюстрацией. Функциональная активность микробиоты кишечника оценивалась по уровню водорода и метана в выдыхаемом воздухе. Для этого теста была сконструирована экспериментальная установка. Таксономический анализ выполнялся методом 16S-rPHK секвенирования с последующим биоинформатическим анализом. Применялись аналитические и морфологические методы. Статистическая обработка данных проведена с помощью адекватных и общепринятых в медико-биологических исследованиях методов математической статистики. Все методы характеризуются адекватной полнотой и высокой информативностью.

Третья глава, посвященной описанию результатов исследования и их обсуждению, логично выстроена в соответствии поставленными задачами. Эксперименты по изучению состава и функциональной активности микробиоты выполнялись в двух направлениях: на фоне приема фармакологических препаратов (рифаксимины и метронидазол, коэнзима Q10,) и средств с пребиотической активностью (жирных кислот, фруктоолигосахаридов). Было установлено, что противомикробные средства рифаксимин и метронидазол оказывают разнонаправленное воздействие на кишечную микробиоту. Коэнзим Q10, значительное содержание фруктоолигосахаридов в рационе и длительное получение ненасыщенных жирных кислот приводят к усилению антиоксидантной активности за счет повышения образования эндогенного уровня водорода. Интересные данные посвящены отличиям в реакции на однократное введение нагрузок сложными углеводами в образовании газов у животных с разным исходным метаболическим профилем (метан- и водородпродуценты).

В заключении автором проанализированы полученные результаты исследования, которые имеют значимую перспективу в контексте последней концепции современной медицины, которая основывается на 5 звеньях – Personalized (персонифицированная), Predictive (предиктивная), Preventive (превентивная), Participatory (партисипативная=мотивированное участие пациента), and Precision (прецизионная=точная).

Анализ полученных данных позволил сформулировать автору 5 выводов, определить перспективы дальнейшей разработки темы, представить практические рекомендации по теме диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации основываются на результатах исследования, обоснованы, аргументированы и согласуются с поставленными целью, задачами и положениями, выносимыми на защиту.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат диссертации Ивановой А. Ю. «Модуляция состава и метаболической активности микробиоты кишечника с помощью фармакологических и

пребиотических средств в эксперименте» изложен на 25 страницах, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11 — 2011 и полно отражает основные положения и результаты диссертационного исследования.

Замечания и вопросы по диссертационной работе:

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 Манна-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 после воздействия, но представляется некорректным в случае множественных сравнений.

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования.

Заключение

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, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача по поиску способов модуляции микробиоты кишечника с помощью фармакологических и пребиотических средств. По актуальности, новизне полученных результатов, объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует критериям пунктов 9-14

«Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки).

Официальный оппонент:

Заведующий НИО
физиологической микроэндоэкологии Института
экспериментальной медицины
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
кандидат биологических наук (1.5.5)

« 07 » ноября 2025

Борщев Юрий Юрьевич

Подпись кандидата биологических наук
Борщева Ю.Ю. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

« 07 » ноября 2025



Недошивин Александр Олегович