

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Медведева Олега Стефановича на диссертационную работу Гурман Юлии Валерьевны на тему: «Влияние гамма-аминомасляной кислоты на адаптационную перестройку функционального состояния тонкой кишки при стрессе», представленную к защите в диссертационный совет 24.1.023.01 на базе ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

Актуальность темы диссертации

В настоящее время стресс рассматривается как один из ведущих факторов, приводящих к развитию функциональных и метаболических нарушений организма. Одной из моделей метаболического стресса является длительная пищевая депривация, во время которой запускается комплекс нейроэндокринных перестроек, направленных на поддержание энергетического гомеостаза. Центральное место в этих перестройках занимает модуляция деятельности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и симпатoadреналовой систем, которые, через изменение профиля гормонов и медиаторов, оказывают непосредственное влияние на функциональное состояние органов пищеварения.

Длительное пищевая депривация инициирует этап жесткой микробной конкуренции и перераспределения ресурсов. Пластичные и метаболически универсальные виды, получают конкурентное преимущество. Они способны быстро адаптироваться к новым условиям, используя простые метаболиты, оставшиеся после гибели других бактерий. Это может привести к снижению общего видового разнообразия и доминированию меньшего числа таксонов, в том числе к снижению численности эубионтов и росту условно-патогенной флоры, которая впоследствии колонизирует кишечник. Периодическая моторная активность тонкой кишки в межпищеварительном периоде обеспечивает эффективную эвакуацию содержимого и поддержание нормальной микробиоты в кишечнике. Однако, нет данных о том, как долго сохраняется периодическая моторная активность тонкой кишки при длительной пищевой депривации, и как особенности перестройки ритма периодической активности тонкой кишки связаны с изменениями микробиоты. Все перечисленные моменты нашли отражение в рассматриваемой диссертационной работе и на основании этого она может быть признана безусловно актуальной.

Особый интерес в последние годы вызывает изучение гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая помимо роли основного тормозного медиатора

ИМБП ВХ. № 08/1827
от 14.05.2026 г.

центральной нервной системы рассматривается как универсальная сигнальная молекула, обладающая выраженными стресс-лимитирующими и органопротективными свойствами.

К настоящему времени установлены различные виды рецепторов ГАМК и их локализация в желудочно-кишечном тракте. Распределение ГАМК в желудке и кишечнике в более высоких концентрациях, чем в мозге, у многих видов млекопитающих, безусловно, указывает на ее важную роль в функционировании желудочно-кишечного тракта.

Кишечная микробиота является сложной экосистемой и играет особую роль в поддержании гомеостаза организма, включая модуляцию нейротрансмиттерных систем. Бактерии родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* являются известными продуцентами ГАМК. При стрессе наблюдаются изменения в составе и активности кишечной микробиоты. Снижение колонизации продуцирующими ГАМК бактериями или изменение их метаболической активности под воздействием стрессовых факторов может усугублять дисфункцию кишечника.

Стресс-индуцированные нарушения могут создавать порочный круг, где изменения в микробиоте снижают продукцию ГАМК, что, в свою очередь, усиливает стрессовый ответ, способствуя дальнейшим негативным изменениям в составе кишечной микрофлоры. Поэтому диссертационное исследование Гурман Ю.В., направленное на изучение влияния гамма-аминомасляной кислоты на адаптационную перестройку функционального состояния тонкой кишки при стрессе, представляется несомненно актуальным.

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности

Тема диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»: направления исследований: №3; №4; №11.

Научная новизна полученных результатов

Автором в хронических экспериментах на крысах установлено, что модулирующее влияние ГАМК на межпищеварительную периодическую электрическую активность тонкой кишки связано с воздействием на холинергические и нитрергические пути.

Впервые выявлены стадии адаптационной перестройки ритма периодической электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванным длительной пищевой депривацией.

Впервые установлено, что введение ГАМК на разных стадиях пищевой депривации приводит к сохранению ритма периодической электрической

активности тонкой кишки с уменьшением циклов мигрирующего миоэлектрического комплекса.

Впервые при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией обнаружено, что введение ГАМК приводит к ограничению развития стресс реакции, а также выявлена эффективность ГАМК в нормализации численности лакто- и бифидобактерий в слепой кишке.

Научно-практическая и теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы определяется тем, что в ней впервые определены стадии адаптационной перестройки ритма периодической электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией. В течение первых трех суток пищевой депривации ритм периодической электрической активности становится более редким, но сохраняется, что создает условия для продвижения кишечного содержимого в дистальном направлении. В последующие сроки ритм исчезает с появлением длительной нерегулярной электрической активности, которая обеспечивает перемешивание содержимого. Недостаточная пропульсивная перистальтика не способствует продвижению содержимого в дистальные отделы кишечника. Эти изменения перистальтики тонкой кишки сопровождаются нарушением микробиоценоза со снижением численности лакто- и бифидобактерий на 2 порядка в слепой кишке. Изменения функционального состояния кишечника происходят на фоне доказанного автором ответа со стороны органов-маркеров стресса - гипертрофии надпочечников, инволюции тимуса и развитием эрозивного повреждения слизистой оболочки желудка.

Теоретическую и научно-практическую значимость работы определяют полученные факты о модулирующем влиянии ГАМК на межпищеварительную периодическую электрическую активность тонкой кишки, связанную с влиянием на холинергические и нитрергические пути. Эти результаты открывают перспективные возможности для использования ГАМК как прокинетического и модулирующего средства для коррекции гипо- и гипермоторных нарушений тонкой кишки.

Результаты диссертационной работы Ю.В. Гурман имеют практическую направленность и являются прямыми предпосылками для разработки нового подхода к лечению стресс-индуцированных нарушений: применение ГАМК с целью коррекции нарушений моторной функции тонкой кишки и микробиоценоза, а также в качестве гастропротекторного средства для защиты слизистой оболочки желудка от развития стрессорных эрозивных повреждений. Также полученные данные могут быть использованы при преподавании соответствующих разделов физиологии и фармакологии в ВУЗах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Целью диссертационной работы Гурман Юлии Валерьевны явилось изучение влияния гамма-аминомасляной кислоты на функциональное состояние тонкой кишки при стрессе. Для достижения поставленной цели автор сформулировал четыре задачи, для выполнения которых было проведено 4 серии хронических экспериментов на 80 крысах с регистрацией и анализом 1179 электромиограмм тонкой кишки, что позволило получить достаточное количество экспериментальных данных.

В первой серии исследований автором оценивалась роль холинергических и нитрергических механизмов в эффектах ГАМК на электрическую активность тонкой кишки у здоровых животных. Введение ГАМК здоровым животным приводило к стимуляции нерегулярной и подавлению регулярной электрической активности тонкой кишки. Введение ГАМК на фоне блокады М-холинорецепторов вызывало кратковременную стимуляцию регулярной пропульсивной активности тонкой кишки. Введение ГАМК на фоне NO-зависимого торможения электрической активности тонкой кишки приводило к увеличению продолжительности тормозного влияния нитроглицерина на регулярную пропульсивную активность. Таким образом, было доказано, что модулирующее влияние ГАМК на межпищеварительную периодическую электрическую активность тонкой кишки связано с воздействием на холинергические и нитрергические пути.

Во второй серии исследований автором были выявлены стадии адаптационных изменений электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией. По результатам анализа электромиограмм было выделено три стадии изменений электрической активности тонкой кишки. На 1 стадии (1 – 3 сутки) периодичность циклов сохранялась, однако циклы становились более редкими (до трех в час), что сопровождалось уменьшением продолжительности регулярной активности. На 2 стадии (4 – 6 сутки) регистрировалась нерегулярная и регулярная активность. На 3 стадии (7 – 9 сутки) пищевой депривации преимущественно наблюдалась нерегулярная активность с периодами покоя; исчезала электрическая регулярная активность тонкой кишки.

В третьей серии исследований были изучены состояние микробиоты кишечника, уровень метаболизма и органы-маркёры стресса при длительной пищевой депривации. Результаты продемонстрировали снижение основных биохимических показателей метаболизма на разных стадиях пищевой депривации, нарастающий ответ со стороны органов-маркёров стресса и изменения качественного и количественного состава микробиоты слепой кишки, включая снижение численности лакто- и бифидобактерий на два порядка.

В четвертой серии исследований было изучено влияние ГАМК на электрическую активность тонкой кишки, микробиоту, метаболизм и органы-маркёры стресса в условиях длительно пищевой депривации. Введение ГАМК не влияло на основные параметры метаболизма, но поддерживало ритм периодической электрической активности тонкой кишки. Стресс-протективный эффект ГАМК проявился в тенденции к снижению реакции надпочечников и отсутствию реакций со стороны тимуса и слизистой оболочки желудка. Исследования также показали, что введение ГАМК на разных стадиях длительной пищевой депривации способствовало нормализации численности лакто- и бифидобактерий в слепой кишке.

В работе диссертантом описание полученных результатов иллюстрируется рисунками и таблицами. Полученные в ходе выполнения работы результаты и их анализ позволили автору сформулировать три положения, выносимые на защиту. Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно и соответствуют поставленным задачам исследования.

Структура и объем диссертационного исследования

Диссертация Гурман Юлии Валерьевны написана в соответствии с классической структурой научной работы и включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Текст диссертации изложен на 136 страницах, иллюстрирован 23 таблицами и 32 рисунками. Список литературы включает 171 источник, из них 49 отечественных и 122 зарубежных.

Во «Введении» сформулирована актуальность исследования, его цель и конкретные задачи. Также представлены три положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы, указан личный вклад автора и приведены данные об апробации полученных результатов.

В «Обзоре литературы» приводится подробный и конструктивный анализ данных литературы по теме диссертационной работы. Литературный обзор состоит из двух частей. Первая часть обзора посвящена анализу современных представлений о физиологической адаптации организма в условиях длительной пищевой депривации. Ключевое внимание уделяется глубоким метаболическим перестройкам, которые направлены на сохранение энергетического гомеостаза. Эти изменения включают переход на использование альтернативных источников энергии и снижение базового метаболизма. Параллельно рассматриваются трансформации со стороны пищеварительного тракта, в частности, качественного и количественного изменения состава микробиоты кишечника. Вторая часть обзора фокусируется на организации энтеральной нервной системы. Особое место в этом

анализе отводится структуре и роли ГАМКергической системы в кишечнике, представленной как нейронами энтеральной нервной системы, так и определёнными популяциями энтероэндокринных клеток, способными синтезировать ГАМК. Также обсуждается способность ГАМК модулировать метаболические процессы. Рассматривается роль ГАМК в регуляции моторики, где её воздействие может оказывать как стимулирующее, так и тормозное влияние на гладкомышечные клетки. Далее обзор интегрирует данные о взаимодействии ГАМКергической системы с кишечной микробиотой. Подчёркивается, что ряд бактерий способен продуцировать ГАМК. Таким образом, данный раздел последовательно объединяет существующие научные представления, создавая целостную картину взаимосвязи между энтеральной нервной системой и ГАМКергической системой кишечника, метаболизмом, характером кишечной моторики и составом микробиоты. Эта интеграция выполняется в специфическом контексте стресса, что позволяет выделить потенциальные ключевые точки приложения для дальнейших исследований и терапевтических стратегий. В целом, обзор написан хорошим литературным языком и читается с большим интересом.

В главе «Материалы и методы» автором изложен материал исследования с подробным описанием оперативной подготовки животных к хроническим экспериментам, серии проводимых исследований, приведена информация о методах исследования (электрофизиологические, биохимические, микробиологические и гистологические), а также применённых методах статистического анализа данных.

Результаты собственных исследований содержатся в последующих трех главах. В первой главе описываются полученные результаты в ходе изучения роли холинергических и нитрергических механизмов в эффектах ГАМК на электрическую активность тонкой кишки у здоровых животных. Во второй главе результатов автором проводится оценка функционального состояния тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией. В третьей главе описаны результаты, касающиеся влияния ГАМК на электрическую активность тонкой кишки, микробиоту, метаболизм и органы-маркёры стресса в условиях длительно пищевой депривации.

В разделе «Заключение» подводятся итоги проделанной работы, а также проводится сопоставление полученных результатов с исследованиями других авторов. «Выводы» и практические рекомендации служат логическим завершением диссертационного исследования, соответствуют поставленным задачам и цели работы, в полной мере отражая достигнутые научные результаты.

Текст работы написан хорошим языком, изложенный материал в полной мере структурирован.

Обоснованность и достоверность результатов

Диссертационная работа Ю.В. Гурман выполнена на высоком научно-методическом уровне. Цель и задачи четко сформулированы. В работе использованы современные методы исследования. Полученные результаты обработаны с применением адекватных статистических методов и достоверны.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы

Ключевые результаты исследования прошли апробацию на российских и международных конференциях. По результатам диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, включая 4 статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и в изданиях, индексируемых международными базами цитирования Web of Science и Scopus.

Автореферат диссертационного исследования Гурман Ю.В. соответствует тексту диссертации и отражает основное содержание и результаты работы.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Ряд вопросов требует уточнения и разъяснения диссертанта.

1. Как данные бактериологического исследования, использованные в настоящей работе, коррелируют с данными секвенирования?
2. Почему для изучения холинергической системы использовался блокатор М-холинорецепторов, а для системы NO – агонист?
3. ГАМК всасывается в тонкой кишке, а каков может быть механизм его влияния на микробиоту в толстой кишке?

Заключение

Диссертационная работа Юлии Валерьевны «Влияние гамма-аминомасляной кислоты на адаптационную перестройку функционального состояния тонкой кишки при стрессе», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой решена важная научно-практическая задача по изучению влияния гамма-аминомасляной кислоты на функциональное состояние тонкой кишки при стрессе, вызванным длительной пищевой депривацией.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также по степени обоснованности выводов и практических

рекомендаций диссертационная работа Гурман Ю.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в актуальной редакции), а ее автор Гурман Юлия Валерьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» (биологические науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой фармакологии Факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный институт МГУ (Факультет фундаментальной медицины МГУ)



Олег Стефанович Медведев

«_13_»_мая_2026 г.

Подпись Медведева О.С. заверяю

Специалист по кадрам О.В. Мещерякова



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный институт МГУ (Факультет фундаментальной медицины МГУ), 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1, E-mail: info@fbm.msu.ru, Веб-сайт: www.fbm.msu.ru, Телефон: +7 (495) 922-88-14.