



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

**Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук
(ИЭФБ РАН)**

пр. Тореза, д. 44, г. Санкт-Петербург, 194223
тел.: 552-79-01, факс: 552-30-12
e-mail: office@iephb.ru, http://www.iephb.ru
ОКПО 02698559, ОГРН 1027801535728
ИНН/КПП 7802038273/780201001

Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения
Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)



УТВЕРЖДАЮ»
директор ИЭФБ РАН

член-корреспондент РАН

Фирсов М.Л.

«24» мая 2026 г.

24.05.2026 № 1/449

На № 15345-24-09/1 от 24.04.2026

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Борисовой Марии Александровны на тему: «Особенности поведения самцов мышей на моделях хронического колита», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

Актуальность темы

Диссертационная работа М.А. Борисовой посвящена одной из наиболее актуальных и динамично развивающихся проблем современной нейрофизиологии и биомедицины — расшифровке сигнальных путей оси «микробиота – кишечник – мозг». За последние два десятилетия накоплено множество доказательств того, что кишечная микробиота модулирует поведение животных и человека, влияя на тревожность, стрессоустойчивость и когнитивные функции. Однако подавляющее большинство этих данных получено на моделях острого воспаления либо гнотобионтов, в то время как вне поля зрения остаётся целый пласт принципиальных вопросов. В частности, до сих пор не установлено, каким образом хроническое воспаление кишечника, характерное для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), перестраивает сложные формы социального поведения, в первую очередь межполовую коммуникацию. Не определено, какие именно компоненты системы — кишечный барьер, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), таксономический состав микробиоты или пул её метаболитов — являются критическими для развития поведенческих нарушений, а какие носят вторичный характер. Наконец, остаётся открытым вопрос о принципиальной возможности направленно воздействовать на микробиоту с помощью пребиотиков с целью восстановления нарушенных поведенческих паттернов без прямой модуляции центральной нервной системы.

Фундаментальная значимость темы обусловлена необходимостью преодолеть разрыв между накопленными описательными корреляциями (воспаление и изменение поведения) и пониманием конкретных молекулярно-клеточных механизмов, опосредующих эту связь. До настоящего времени оставалось неясным, насколько универсальны поведенческие сдвиги при ВЗК и зависят ли они от этиологии воспаления (генетической или химической). Кроме того, теоретический интерес представляет вопрос о том, через какие метаболические пути — нейроактивные аминокислоты, предшественники нейромедиаторов — микробиота способна влиять на активность специфических ядер гипоталамуса, ответственных за социальное и половое поведение. Таким образом, область исследований, лежащая в русле оси «микробиота – кишечник – мозг», требует перехода от констатации фактов влияния к выявлению причинно-следственных связей и конкретных медиаторов. Диссертационная работа М.А. Борисовой, предлагающая экспериментально обоснованные кандидатные механизмы (глицин- и триптофан-опосредованная модуляция нейрональной активности), вносит существенный вклад в решение этой теоретической задачи.

Практическая значимость темы определяется высокой распространённостью коморбидных психических и поведенческих расстройств у пациентов с ВЗК. По данным литературы, до 30–40% больных страдают от тревоги, депрессии и социальной дезадаптации, однако эффективные и безопасные методы коррекции, учитывающие кишечный компонент, в клинической практике отсутствуют. Существующие психотропные препараты нередко обладают гастроинтестинальными побочными эффектами, а классические противовоспалительные средства далеко не всегда воздействуют на поведенческие нарушения. В связи с этим поиск соединений, способных через модуляцию микробиоты восстанавливать социально значимые формы поведения, открывает новые перспективы для разработки нутрицевтических подходов к сопровождению пациентов с ВЗК. Предлагаемая диссертация решает эти практические вопросы за счёт экспериментального обоснования молекулярных механизмов (в т.ч. глицин- и триптофан-опосредованной модуляции нейрональной активности) воздействия на ось «микробиота – кишечник – мозг». Это позволяет:

- выявить мишени для нутрицевтической коррекции психических и поведенческих нарушений при ВЗК;
- снизить риск гастроинтестинальных побочных эффектов за счёт терапии, нацеленной на микробиоту;
- восстановить социально значимые формы поведения без прямой стимуляции ЦНС;
- создать персонализированные схемы сопровождения пациентов с ВЗК — с одновременной коррекцией дисбиоза и поддержкой психического здоровья.

Новизна полученных результатов и выводов

Диссертационная работа М.А. Борисовой содержит ряд положений, характеризующихся несомненной научной новизной.

Во-первых, в работе впервые выявлены изменения поведенческих паттернов, характеризующих социальное поведение самцов мышей, ассоциированные с хроническим воспалением кишечника и сопутствующими сдвигами в составе кишечной микробиоты. Показано, что характер этих изменений различается в зависимости от этиологии колита.

Во-вторых, на модели генетически обусловленного хронического воспаления кишечника (нокаут гена *Muc2*) впервые продемонстрировано снижение тревожности и стереотипного поведения, увеличение продолжительности социальных контактов с самцом-интродером, а также повышение доли животных, демонстрирующих садки на самца. Эти данные существенно расширяют представления о поведенческом фенотипе мышей с дефицитом

муцина-2. Кроме того, автором впервые показано, что особенности социального поведения у самцов *Muc2*^{-/-} сопровождаются изменениями характера активации нейронов вентромедиального гипоталамуса (ВМГ) после предъявления социального стимула, что указывает на вовлечение конкретных гипоталамических ядер в реализацию поведенческих эффектов хронического колита.

В-третьих, на модели химически индуцированного колита (DSS) впервые установлено отсутствие предпочтения запаха самки у самцов мышей при сохранности собственно социального взаимодействия (как с самкой, так и с самцом-интродером). Это открытие имеет принципиальное значение, поскольку показывает, что воспаление кишечника может избирательно нарушать обонятельную дискриминацию социально значимых стимулов, не затрагивая другие компоненты социального поведения.

В-четвёртых, впервые получены прямые доказательства того, что нарушения социального взаимодействия у самцов мышей с хроническим колитом (как на модели *Muc2*^{-/-}, так и на DSS-модели) определяются, по крайней мере отчасти, изменением состава кишечной микробиоты. Автором показано, что метаболические сдвиги (изменение содержания глицина в головном мозге и триптофана в крови) могут служить связующим звеном между микробиотой и поведенческими фенотипами.

В-пятых, впервые продемонстрировано, что моносахарид L-фукоза при пероральном введении изменяет состав кишечной микробиоты и в условиях DSS-индуцированного колита восстанавливает предпочтение запаха самки у самцов мышей. Это открывает новое направление в поиске пребиотических агентов для коррекции поведенческих нарушений, коморбидных ВЗК.

Таким образом, научная новизна работы заключается в комплексном сравнительном анализе двух моделей хронического колита (генетической и химической) с выходом на конкретные микробиот-зависимые метаболические механизмы и демонстрацией возможности фармакологической коррекции выявленных поведенческих нарушений.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Все три научных положения и все семь выводов диссертации являются **строго обоснованными** фактическим материалом, представленным в главе «Результаты». Методы статистической обработки корректны, выборки достаточны, ключевые результаты воспроизведены на независимых экспериментальных группах (например, эффект фукозы подтверждён на двух моделях — хронической и острой). Наличие интервенционных экспериментов (антибиотик, 5-НТР, совместное содержание) позволяет делать выводы о выявлении причинно-следственных связей для ряда феноменов.

Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, изложение результатов, их обсуждение, выводы, список сокращений и библиографический указатель. Общий объём диссертации составляет 150 страниц. Рукопись иллюстрирована 25 рисунками и 8 таблицами, а также содержит 2 страницы приложений. Библиография включает 314 наименований литературы.

Во введении обоснована актуальность темы исследования. Автор демонстрирует глубокое понимание проблемы, начиная с клинической значимости воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и их коморбидности с психическими расстройствами, и логично переходя

к недостаточно изученным механизмам оси «микробиота – кишечник – мозг». Чётко обозначен выбор двух комплементарных моделей хронического колита (генетически обусловленной — *Muc2*^{-/-} и химически индуцированной — DSS), что позволяет дифференцированно подойти к оценке поведенческих изменений. Обоснованность исследования подкреплена анализом лакун в литературе, в частности, указанием на отсутствие данных о ряде аспектов социального поведения при этих моделях.

Цель работы сформулирована конкретно и соответствует заявленной актуальности. Поставленные задачи (4 задачи) логически вытекают из цели, отражают последовательные этапы исследования: от оценки барьерных функций и поведения до изучения вклада микробиоты и отдельных метаболитов. Такое структурирование позволяет в полной мере решить поставленную проблему.

Раздел «Научная новизна» содержит развёрнутое и корректное описание впервые полученных результатов, включая данные о различиях в социальном поведении, активации нейронов вентромедиального гипоталамуса, метаболических сдвигах (глицин, триптофан) и ассоциациях с конкретными таксонами микробиоты (например, *Akkermansia muciniphila*). Положения о значимости исследования — как теоретической (расширение представлений о работе оси «микробиота – кишечник – мозг»), так и практической (предложение L-фукозы как потенциального инструмента коррекции) — аргументированы и не вызывают сомнений.

В качестве замечания можно отметить, что введение не содержит явного описания методологии и методов исследования (или краткой структуры диссертации по главам), что несколько затрудняет общее восприятие логики работы. Тем не менее, в целом введение полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, и даёт целостное представление о замысле, актуальности, новизне и практической ценности проведённого исследования.

Глава Обзор литературы выстроена логически. Автор начинает главу с описания общей клинической характеристики ВЗК (эпидемиология, этиология, патогенез) и переходит далее к детальному разбору ключевых звеньев: генетической предрасположенности, иммунной дисрегуляции, роли микробиоты и барьерной функции кишечника. Отдельно и обоснованно рассмотрены сопутствующие ВЗК патологии ЦНС и нейрогуморальные механизмы связи, что напрямую соответствует цели диссертационной работы.

Автор удачно интегрирует данные из разных областей — гастроэнтерологии, иммунологии, нейробиологии и микробиологии. Особого внимания заслуживает раздел 1.3, где подробно описаны пути влияния кишечного воспаления на мозг: через цитокины, метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты, производные триптофана) и блуждающий нерв. Это создает прочный фундамент для обсуждения собственных экспериментальных данных.

В разделе 1.4 представлен взвешенный анализ существующих экспериментальных моделей (генетических, химически индуцированных, с переносом клеток). Автор не только перечисляет их, но и указывает на ограничения каждой модели, что свидетельствует о методической грамотности. Особое внимание уделено моделям, использованным в работе: мышам с нокаутом гена *Muc2* (модель генетически обусловленного колита) и DSS-индуцированному колиту. При этом автор справедливо отмечает, что поведенческие аспекты (агрессия, половое поведение) на этих моделях ранее не изучались, что обосновывает новизну диссертации.

В целом, представленный обзор литературы свидетельствует о знакомстве автора с современным состоянием проблемы

В разделе «Материалы и методы» представлен широкий спектр современных биохимических, молекулярно-биологических, гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических, метаболомных (ЯМР) и поведенческих подходов. Используются две взаимодополняющие модели хронического колита (генетическая — нокаут по гену *Muc2*, и химическая — DSS), что позволяет дифференцированно подойти к

изучению влияния воспаления кишечника на поведение. Методический арсенал в целом адекватен поставленной цели и задачам. Хочется отметить чёткое описание линий животных, условий содержания и биоэтического контроля; комплексную оценку барьеров (кишечного и ГЭБ); применение современных методов исследования (конфокальная и электронная микроскопия, ЯМР-спектроскопия, метагеномный анализ). Незначительные замечания и вопросы к разделу Методы представлены ниже.

Раздел результатов состоит из трёх подглав и включает описание результатов поведенческого, гистологического, электронно-микроскопического, иммуногистохимического, метагеномного, метаболомного и молекулярно-биологического анализа двух моделей хронического колита у мышей.

Раздел 3.1. посвящён характеристике изменений у мышей с генетически обусловленным колитом (нокаут *Muc2*). Описаны гистологические признаки воспаления, повышение проницаемости кишечного барьера и ГЭБ, ультраструктурные нарушения межклеточных контактов, снижение тревожности и нарушение социального поведения (отсутствие предпочтения самки, атаки на самок). Представлены данные об активации нейронов ВМГ (с-Fos), изменениях микробиоты (повышение *Akkermansia muciniphila*) и метаболическом профиле (повышение глицина в мозге). Автор убедительно доказывает, что поведенческие изменения у мутантов обусловлены колит-ассоциированной микробиотой, это подтверждено экспериментом с совместным содержанием.

Раздел 3.2. посвящён исследованию поведения мышей на модели химически индуцированного колита (DSS) и оценке влияния фукозы. Приводятся данные о воспалении, повышении кишечной проницаемости и нарушении предпочтения запаха самки после DSS. Добавление фукозы не влияет на воспаление, но восстанавливает запаховые предпочтения. Механизм включает нормализацию триптофан-продуцирующих бактерий (*E. coli*), повышение триптофана в крови и серотонинергическую передачу (подтверждено введением 5-HTP и рифампицина). Хочется отметить, что в работе выстроена причинно-следственная цепочка от микробиоты через триптофан к восстановлению социального обонятельного поведения.

Раздел 3.3. посвящён сравнительному анализу двух поведенческих тестов: на предпочтение запаха и с двумя интродерами. Показано, что самцы C57BL/6 предпочитают взаимодействие с самкой (больше времени, аногенитальных обнюхиваний, садок) и агрессивны преимущественно к самцу.

В главе 4 обсуждаются результаты, полученные в диссертационном исследовании. Общий итог исследования подводится в главе «Заключение». Работа включает разделы «Выводы» и «Список сокращений».

Автореферат в целом соответствует содержанию диссертации. В нём отражены основные результаты, полученные на двух моделях хронического колита: изменения гистологии, проницаемости барьеров, поведения, микробиоты и метаболитов, а также эффект фукозы. Вместе с тем, в автореферате не нашли отражения некоторые результаты, представленные в диссертации, в частности, эксперименты с 5-HTP и рифампицином. Однако их отсутствие в автореферате не снижает общего положительного впечатления о работе.

Вопросы и замечания

Раздел 1. Обзор литературы

В подразделе 1.1.6. автор подробно рассматривает иммуносупрессивную терапию, трансплантацию микробиоты и пробиотики. Однако, учитывая, что цель диссертации — оценка поведенческих особенностей и роли микробиоты, было бы желательно более детально обсудить влияние глюкокортикоидов и анти-ФНО препаратов именно на поведенческие реакции (влияние на тревожность и депрессивноподобное поведение). Это укрепило бы логическую связь между терапией и анализируемыми поведенческими показателями.

В разделе 1.4.1 автор упоминает фукозу лишь вскользь, хотя одна из задач диссертации напрямую связана с изучением терапевтического потенциала этого моносахарида. Из литературного обзора хотелось бы получить более развернутую информацию о фукозе (механизмы действия, данные о влиянии на микробиоту и поведение, обоснование выбора именно этого соединения).

Раздел 2. Методы

Пункт 2.2.2. Потерю веса у мышей линий *Muc2*^{+/+} и *Muc2*^{-/-} рассчитывали, принимая вес самцов мышей линии C57BL/6 того же возраста за 100%. Такая нормировка не является типичной. Просьба обосновать данный подход.

Пункты 2.3.3 и 2.4. Не обоснован выбор доз 5-НТР и фукозы, использованных в работе.

Пункт 2.7. Не указана доза наркоза.

Пункт 2.12. Описание метода количественной ПЦР выполнено неполно. Автор детально описывает методику (TRIzol, NanoDrop, CFX96, нормировка на *Tubb5*), но не обосновывает выбор конкретных генов интереса.

Методы в целом. В разделе методов не указано явно, проводился ли анализ поведения в слепом режиме (без знания генотипа или обработки). Соблюдался ли такой подход? Если нет — как это могло повлиять на интерпретацию?

Раздел 3. Результаты.

При сравнении трёх независимых групп животных (C57BL/6, *Muc2*^{+/+}, *Muc2*^{-/-}) автор неоднократно использует U-критерий Манна–Уитни. Данный критерий предназначен для анализа только двух групп. Для трёх и более групп при ненормальном распределении данных корректным является сначала применение критерия Краскела–Уоллиса, а затем проведение апостериорных тестов для попарного сравнения групп с обязательной поправкой на множественные сравнения. Критерий Краскела–Уоллиса и поправки на множественные сравнения перечислены в методах (раздел статистика), но при описании результатов данные этих тестов не представлены, непонятно, были ли они использованы.

Вопросы для обсуждения:

1. В работе показана взаимосвязь между дефицитом *Muc2*, изменениями микробиоты и поведенческими нарушениями. Однако остаётся открытым вопрос: являются ли поведенческие изменения прямым следствием дисбиоза, результатом системного воспаления (например, повышенной проницаемости кишечника) или же это независимые феномены, связанные с общим генетическим дефектом? Как автор видит иерархию этих факторов?

2. Работа выполнена на мышах с нокаутом Muc2, что моделирует тяжёлые формы муцин-дефицитных состояний. Насколько, по мнению автора, полученные результаты можно транслировать на человека? В частности, на какие категории пациентов (например, с язвенным колитом, болезнью Крона или синдромом раздражённого кишечника) в первую очередь могут распространяться выводы?
3. В работе исследуется терапевтический потенциал фукозы. Может ли фукоза оказывать системное действие, не связанное с модуляцией микробиоты (например, прямое метаболическое или иммуномодулирующее влияние)? И как в дизайне исследования можно было бы разделить эти эффекты?

Значимость результатов для науки и производства.

Результаты развивают представление о механизмах функционирования оси «микробиота – кишечник – мозг». Впервые показано, что поведенческие изменения при хроническом колите определяются микробиотой. Установлено, что ключевыми медиаторами, связывающими микробиоту с поведением, являются аминокислоты глицин (в головном мозге) и триптофан (в крови). Доказана роль триптофан-продуцирующих бактерий (*E. coli*) и серотонинергической системы в регуляции предпочтения социально значимых запахов у самцов мышей. Кроме того, впервые проведён сравнительный анализ двух широко используемых тестов социального поведения (тест на предпочтение запаха и тест с двумя интродуцерами), который показал их невзаимозаменяемость. Полученные данные расширяют представления о механизмах коморбидных психических расстройств при воспалительных заболеваниях кишечника.

Практическая значимость работы определяется тем, что обоснован потенциал L-фукозы как пребиотического агента для коррекции поведенческих нарушений при воспалительных заболеваниях кишечника. Предложенные подходы могут быть использованы при разработке новых методов терапии коморбидных психических расстройств у пациентов с ВЗК, а также для стандартизации поведенческих экспериментов на грызунах.

Заключение

Диссертационная работа М.А. Борисовой выполнена на высоком научном и методическом уровне и соответствует требованиям по актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности, практической значимости и новизне, установленным пунктами 9–14 «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в текущей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Учитывая высокий научный уровень работы, объём полученных данных, а также наличие достаточного числа публикаций в рецензируемых научных изданиях (в том числе в журналах первого и второго квартиля), автор диссертационной работы Борисова Мария Александровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 — «Физиология человека и животных». Отзыв на диссертацию заслушан и утвержден на семинаре Лаборатории молекулярных механизмов нейронных взаимодействий ИЭФБ РАН 15.05.2026, протокол №12.

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук

Адрес организации: 194223, Россия, г. Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44

Телефон: (812) 552-79-01

Электронная почта: office@iephb.ru

Сайт: <https://www.iephb.ru/>

В.н.с Лаборатории молекулярных механизмов нейронных взаимодействий Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, к.б.н. (1.5.5. – физиология человека и животных), доцент
e-mail: ZubarevaOE@mail.ru

О.Е. Зубарева



Ученый секретарь Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, к.б.н.

Е.И. Гальперина



Подпись руки удостоверяю Зубаревой О.Е., Гальперина Е.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН)

Гальперина Е.И.
Подпись ФИО

« 24 » мая 20 26 г.