

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2023 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Федоровой Арины Александровны на тему: «Регуляция убаином барьерной функции эпителия тощей и толстой кишки крысы и монослоя линии клеток IPES-J2», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных

Актуальность темы диссертации

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекает изучение роли эндогенного карденолида убаина в качестве гормона, регулирующего метаболизм клеток возбудимых и невозбудимых тканей.

Именно поэтому диссертационная работа Федоровой Арины Александровны «Регуляция убаином барьерной функции эпителия тощей и толстой кишки крысы и монослоя линии клеток IPES-J2», посвященная изучению физиологических свойств убаина, которые реализуются при

участии белков плотных контактов при регуляции барьерной функции эпителия тощей и толстой кишки крысы является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения диссертационного исследования обоснованы. Результаты работы получены адекватными методами исследования на значительном фактическом материале, корректно обработаны. Выводы работы не вызывают сомнений, соответствуют поставленным задачам, достоверны и логично вытекают из результатов проведенных автором исследований. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности специальности 1.5.5 — «Физиология человека и животных».

Результаты диссертационного исследования представлены в 10 научных работах, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК, и 5 - тезисы конференций.

Автореферат в полной мере отражает суть проведенных автором исследований.

Научная новизна исследований и полученных результатов

В модельных экспериментах впервые получены доказательства наличия регулирующего влияния убаина в наномолярной концентрации на барьерные свойства эпителия кишки крысы. Автором обнаружена избирательность влияния убаина на уровень белков семейства клаудина, а также окклюдина и трицеллюлина в плотных контактах эпителия клеточной линии IPES-J2 и разных сегментов кишки крысы. На клеточной линии IPES-J2 показано, что увеличение уровня клаудина-1 и -5 убаином опосредовано активацией Src-киназы. Экспериментально доказано, что применение убаина в наномолярной концентрации приводит к изменению электрических параметров клеток линии I PES-J2, которое проявляется в процессе

формирования монослоя этих клеток. А.А. Федоровой получены приоритетные данные о том, что предварительное 4-х дневное применение убаина повышает уровень клаудинов, вносящих вклад в непроницаемость эпителия в толстой кишке крысы и снижает уровень клаудинов, регулирующих транспорт воды и ионов натрия по парацеллюлярному пути, в эпителии тощей кишки. При этом, на фоне убаина отсутствует, вызываемое эндотоксином нарушение барьерных свойств эпителия кишки. По сути, впервые проведено исследование, результатом которого явилось обнаружение и изучение противовоспалительного действия убаина на модели нарушения функционального состояния эпителия, провоцируемое липополисахаридом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Представленная автором работа существенно расширяет фундаментальные представления о роли эндогенного убаина и белков плотных контактов в регуляции клеточного метаболизма. По мнению автора, основное регулирующее действие убаина связано с усилением барьерных свойств эпителия кишки. Практический интерес имеет факт предотвращения убаином дисфункции эпителия кишки при липополисахарид-индуцированном повреждении. Необходимо отметить, что эффект обнаружен при предварительном введении убаина.

Полученные А.А.Федоровой результаты важны для формирования более полного представления о механизмах взаимодействия трансцеллюлярного и парацеллюлярного транспорта в эпителии кишечника. Дальнейшие исследования в этом направлении могут обозначить пути для изучения противовоспалительных свойств убаина. Результаты диссертации могут быть использованы при чтении курсов по нормальной физиологии в профильных ВУЗах.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа содержит 128 страниц машинописного текста и включает список сокращений, введение, обзор литературы, описание материалов и методов, две главы собственных результатов, обсуждение, и выводы. Список литературы включает 270 источников. В работе представлены 4 таблицы и 21 рисунок.

Результаты диссертационного исследования представлены в 10 научных работах, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК, и 5 - тезисы конференций.

Во Введении автор обосновывает актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость избранной темы исследования, формулирует цель и задачи работы. Задачи исследования четко и корректно сформулированы, обоснованы и полностью соответствуют цели диссертации.

В Главе 1 «Обзор литературы» автор тщательно характеризует изучаемую проблему, приводит сведения, характеризующие ряд свойств эндогенного оуабаина. Отдельный раздел посвящен исследованиям по изучению взаимодействия клаудинов и Na,K-АТФазы.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» - автор дает полную информацию о использованных методах исследования. Подробно изложены основные экспериментальные подходы. Необходимо отметить, что применение классических электрофизиологических, гистологических методов исследования в сочетании Вестерн-блот- анализом оптическими методами исследования позволили автору решить поставленные в работе задачи.

Использованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные экспериментальные данные.

Результаты работы описаны последовательно в Главах 3 и 4.

Глава 3 отражает результаты исследований барьерных свойств клеточной линии IPEC-J2 при действии липополисахарида в условиях длительного применения уабаина.

В Главе 4 автор описывает результаты исследований барьерных свойств тощей и толстой кишки крысы при действии липополисахарида в условиях 4-х дневного применения уабаина.

Эти главы являются самой важной частью диссертации и представляют собой описание тщательно проведенных исследований. Рисунки суммируют полученные результаты и значительно облегчают их восприятие.

В обсуждении основные полученные результаты автор сопоставляет с данными литературы. Проведенный анализ результатов позволяет утверждать, что барьерные свойства эпителия кишки регулируются уабаином путем активации Src-зависимого пути при участии белков плотных контактов.

«Выводы». В работе 5 выводов, которые логично вытекают из решения поставленных задач.

Замечания по представленной диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Однако, присутствует ряд ошибок, в том числе стилистических, на которые необходимо обратить внимание автора.

1. На Стр.38. предложение «Мечение иммунным золотом и электронная микроскопия подтвердили, что α -субъединица помпы локализуется в области плотных и адгезионных (Rajasekaran et al., 2007).» явно не закончено.
2. Не совсем корректная подпись к Рис.16.
Рис. 16 .

Гистологическое строение ткани толстой кишки крысы при действии ЛПС (1 мг/кг) в условиях 4-х дневного введения убаина (1 мкг/кг)

А – контроль, Б – Убаин, В – ЛПС, Г – Убаин+ЛПС

Окраска гематоксилин-эозином.

Шкала - 200 мкм.

Корректнее написать –

Гистологический препарат ткани толстой кишки крысы. Действие ЛПС (1 мг/кг) в условиях 4-х дневного введения убаина (1 мкг/кг) А – контроль, Б – Убаин, В – ЛПС, Г – Убаин+ЛПС

Окраска гематоксилин-эозином.

Шкала - 200 мкм.

3. Ни один из выводов не содержит указаний на конкретную, исследованную автором концентрацию убаина. В такой редакции получается, что убаин может проявлять обнаруженные автором свойства в любой дозе.

Вопросов по работе нет

В целом приведенные замечания не затрагивают внутреннюю сущность работы и сформулированы в плане дискуссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Федоровой Арины Александровны на тему: «Регуляция убаином барьерной функции эпителия тощей и толстой кишки крысы и монослой линии клеток ИРЕС-J2», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача - доказано наличие регуляции убаином барьерной функции эпителия тощей и толстой кишки крысы и монослой линии клеток линии клеток ИРЕС-J2.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г № 335 с изменениями от 26.09.2022 г., №1690), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Федорова Арина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры физиологии нормальной ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 293-46-2023 от 27 марта 2023 года.

Заведующая кафедрой физиологии нормальной
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
доктор биологических наук, доцент



Е.В. Лопатина

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: 8 (812) 338 7895

Электронная почта: info@1spbgmu.ru

Сайт: <https://www.1spbgmu.ru.ru>.

Подпись руки заверяю: *Е.В. Лопатина*
Специалист по кадрам
О.С. Померанцева
" " 20__ г.