

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.137.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБУН «ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ.
И.П. ПАВЛОВА РАН» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.04.2023, № 4

О присуждении **Федоровой Арины Александровне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Регуляция убаином барьерной функции эпителия тощей и толстой кишки крысы и монослоя линии клеток IPES-J2» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных принята к защите 02.02.2023 г., протокол № 2, диссертационным советом 24.1.137.01, созданным на базе ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6; приказ № 105нк-56 от 11.04.2012 г.

Соискатель – Федорова Арина Александровна, 07.09.1995 года рождения. В 2019 году соискатель окончила ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» по специальности биология. В 2019 году поступила в аспирантуру ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» по специальности физиология.

Работает ассистентом на кафедре общей физиологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Работа выполнена на кафедре общей физиологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Научный руководитель – Марков Александр Георгиевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей физиологии

биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Официальные оппоненты:

Золотарев Василий Авенирович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией физиологии пищеварения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук

Кутина Анна Вячеславовна - кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией физиологии почки и водно-солевого обмена Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург в своем положительном отзыве, подписанном Лопатиной Екатериной Валентиновной, доктором биологических наук, доцентом, заведующей кафедрой физиологии нормальной указала, что диссертационная работа Федоровой А. А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой впервые получены доказательства наличия регулирующего влияния убаина в наномолярной концентрации на барьерные свойства эпителия кишки, а также выявлено его противовоспалительное действие в модели липополисахарид-индуцированном нарушении функционального состояния эпителия. В отзыве отмечено, что полученные результаты важны для формирования более полного представления о механизмах взаимодействия трансцеллюлярного и парацеллюлярного транспорта в эпителии кишечника и могут лежать в основе дальнейших исследований противовоспалительных свойств убаина.

Соискатель имеет 29 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 10, из них в рецензируемых научных изданиях - 5 работ. В диссертации соискателя ученой степени отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Опубликованные работы по теме диссертации объемом 2,9 печ.л. содержат экспериментальные данные о регулирующем влиянии убаина в наномолярных концентрациях на барьерные свойства монослоя клеточной линии ИРЕС-J2, эпителия тощей и толстой кишки крысы, а также о его протекторном действии в модели липополисахарид-индуцированного нарушения функций кишки. Вклад автора заключался в анализе научной литературы по теме публикаций, получении экспериментальных данных, их обработке, а также в работе над текстами публикаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Федорова А.А., Кривой И.И., Марков А.Г. Низкие концентрации убаина стимулируют формирование эпителиального барьера в линии клеток ИРЕС-J2 //Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2019. – Т. 55. – №. 3. – С. 76-78.
2. Fedorova A.A. Cornelius V., Okorokova L.S., Krivoi I.I., Markov A.G., Amasheh S. Nanomolar ouabain stimulates epithelial barrier formation in IPEC-J2 cells //Acta Physiologica. – 2019. – Т. 227. – №. S719. – С. A 09-1.
3. Markov A.G., Fedorova A.A., Kravtsova V.V., Bikmurzina A.E., Okorokova L.S., Matchkov V.V., Cornelius V., Amasheh S., Krivoi I.I. Circulating ouabain modulates expression of claudins in rat intestine and cerebral blood vessels //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 14. – С. 5067.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Маслокова П.М., доктора медицинских наук, заведующего кафедрой нормальной физиологии с биофизикой ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»; Рощевской И.М., доктора биологических наук, члена-корреспондента РАН, профессора, главного научного сотрудника лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «Институт фармакологии имени В.В.

Закусова»; Корженевской М.А., кандидата биологических наук, доцента, заведующей кафедрой медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; Парийской Е.Н., кандидата биологических наук, доцента, и.о. заведующей кафедрой физиологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Поляковой В.О., доктора биологических наук, профессора, профессора РАН, заместителя директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ.

Все отзывы положительные. В отзывах отмечается, что результаты диссертационной работы имеют большое теоретическое и прикладное значение, а также расширяют имеющиеся представления о молекулярных основах и механизмах регуляции свойств тканевых барьеров в различных моделях функционального состояния организма. Этим же определяется и практическая значимость работы. Критические замечания в отзывах отсутствуют.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оппоненты являются высококвалифицированными специалистами в данной области науки, достижения которых признаны отечественным и мировым научным сообществом; ведущая организация известна своими достижениями в области фундаментальной физиологии. Это позволило оценить представленную диссертацию с разных сторон, ее научную и практическую значимость.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем экспериментальных исследований разработаны новая научная концепция о механизме регуляции барьерной функции эпителия кишки гормоном коры надпочечников убаином в наномолярной концентрации. Доказано, что убаин в такой концентрации увеличивает барьерные свойства монослоя линии клеток IPES-J2, а также эпителия тощей и толстой кишки

крысы. Это изменение сопровождается увеличением уровня белков плотных контактов – клаудинов, определяющих непроницаемость эпителия для ионов. В линии клеток IPEC-J2 убаин в концентрации 10 нМ увеличивает уровень клаудина-1 и -5, посредством активации протеин-киназы Src. В тощей и толстой кишке крысы обнаружено аналогичное увеличение уровня клаудина-1 и снижение уровня порообразующего белка клаудина-2. Впервые было установлено, что предварительное применение убаина полностью предотвращает нарушение барьерной функции эпителия кишки, вызванное липополисахаридом. Было доказано, что протективное действие убаина в модели липополисахарид-индуцированного нарушения функций эпителия связано с предотвращением изменения электрофизиологических показателей, увеличения парацеллюлярной проницаемости, изменения морфологических показателей, а также изменения уровня белков плотных контактов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученные данные существенно расширяют представления как о механизмах взаимодействия парацеллюлярного и трансцеллюлярного транспорта в эпителии, так и о внутренних факторах, способствующих усилению барьерных функций в разных физиологических состояниях. Полученные данные на моделях различной сложности демонстрируют, что убаин в наномолярных концентрациях является важным фактором регуляции барьерных свойств кишки, а результаты инструментального анализа убедительно доказывают, что убаин также обладает протективным эффектом в эпителии при действии липополисахарида. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных электрофизиологических, молекулярно-биологических и морфологических методов, который позволил сопоставить регуляторную и протективную роль убаина на клеточном уровне с органно-тканевым. Доказано, что убаин в наномолярной концентрации, которая соответствует его концентрации в плазме крови, сегмент-специфически воздействует на барьерные свойства эпителия, что проявляется в избирательности его влияния на уровень белков

семейства клаудина, а также окклюдина и трицеллюлина в плотных контактах эпителия клеточной линии IPES-J2 и разных сегментов кишки крысы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты исследований, полученные на экспериментальных моделях эпителия кишки различной сложности, полностью согласуются между собой. Работа была выполнена на современном сертифицированном оборудовании с использованием комплекса электрофизиологических и молекулярно-биологических методов. Количество проведенных экспериментов и применение адекватных методов статистической обработки также являются основанием достоверности полученных результатов. Выбор методологии исследования основан на анализе научной литературы по проблематике диссертации. Изложенные автором научные положения и выводы согласуются с современными знаниями в области висцеральной физиологии.

Личный вклад соискателя состоит в его основном участии во всех этапах выполнения работы над диссертацией, которая включает разработку концепции исследования, дизайнов всех экспериментов, а также получение, статистический анализ и обработку результатов. Соискатель являлся основным звеном в авторском коллективе при подготовке материалов исследования к публикации.

Диссертация написана автором самостоятельно, подчинена единому плану, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: отсутствие указаний концентрации убаина в выводах, большой объем одного из разделов литературы, ограниченный выбор параметров для морфологического анализа.

Соискатель Федорова А.А. согласилась с замечаниями, касающимися оформления диссертации, а также аргументировано ответила на замечания по интерпретации данных.

Соискатель полностью ответила на заданные ему в ходе защиты вопросы.

На заседании 20 апреля 2023 года диссертационный совет за решение научной задачи, имеющей значение для развития современных представлений о механизмах регуляции барьерных свойств эпителия кишки в норме и при патологии, присудить Федоровой А.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 15 докторов наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель Диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Лобов Геннадий Иванович

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

доктор биологических наук

Ордян Наталья Эдуардовна

20 апреля 2023 г.

