

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., доцент
Староверов И.Н.
2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Ливановой Александры Андреевны «Барьерные свойства тощей и толстой кишки крысы при воздействии ионизирующего излучения: роль белков плотных контактов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

Актуальность темы диссертации

Изучение механизмов изменения защитных свойств кишечника при воздействии патологических факторов является важной задачей физиологии. Ионизирующее излучение представляет собой уникальный физический фактор, который негативно влияет на все ткани и органы, включая кишечный эпителий. Исследования показали, что важную роль в поддержании целостности и регуляции проницаемости кишечного барьера играют белковые комплексы, образующие плотные контакты между клетками. Распределение этих белков в кишечнике имеет специфичность в зависимости от сегмента. Однако остается неясным, какая связь существует между радиочувствительностью разных частей желудочно-кишечного тракта и мозаикой белковых комплексов. Кроме того, исследование воздействия модулирующих агентов на эти белки может предоставить потенциальную

защиту от лучевых повреждений кишечника, что делает поиск таких препаратов важной научной задачей.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения, изложенные в диссертации, обоснованы. Методы, с помощью которых получены результаты, не вызывают замечаний. Данные экспериментов проанализированы с использованием адекватных статистических подходов. Выводы, сделанные автором, соответствуют задачам, логично вытекают из полученных в работе результатов. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Результаты диссертационного исследования представлены в 7 научных работах, из них 3 – это статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК, и 4 – тезисы конференций.

Автореферат в полной мере отражает суть проведенных автором исследований

Научная новизна исследований и полученных результатов

В *ex vivo* экспериментах с использованием фрагментов тощей и толстой кишки крысы впервые показано, что воздействие радиации в разных дозах специфично изменяет молекулярный состав плотных контактов кишечника. Воздействие излучения в дозе 2 Гр приводило к изменению уровня клаудина-3 в тощей кишке, в то время как доза 10 Гр вызывала разнонаправленное изменение нескольких изученных белков плотных контактов в тощей кишке и повышение плотности клаудина-2 и -4 в толстой кишке. К приоритетным результатам относятся данные о том, что воздействие инъекций убаина частично предотвращало развитие признаков острого радиационного поражения в толстой кишке. Кроме того, впервые показано, что протективный

эффект убаина сопровождался предотвращением повышения уровня клаудина-2 в толстой кишке.

Теоретическая и практическая значимость работы

Представленная работа существенно расширяет представления о механизмах радиобиологического ответа тканей тощей и толстой кишки. По существующим данным, тощая и толстая кишка отличаются по степени радиочувствительности, однако данные о механизмах реакции кишечного эпителия этих отделов на воздействие ионизирующего излучения противоречивы. По мнению автора, специфичность радиобиологического ответа может быть связана с особенностями регуляции состава межклеточных плотных контактов кишечного эпителия. Так, впервые обнаружено, что уровень экспрессии клаудина-3 изменяется при воздействии радиации в дозе 2 Гр, при котором не происходит нарушения проницаемости тощей кишки. Таким образом, изменение состава плотных контактов может предвосхищать дальнейшее нарушение барьерных свойств эпителия, наблюдаемое при воздействии в больших дозах. Практический интерес имеет факт частичного предотвращения убаином лучевого поражения толстой кишки, опосредованное снижением уровня клаудина-2. Дальнейшие исследования в этом направлении могут обозначить пути для исследования радиопротекторных свойств убаина. Результаты диссертации могут быть использованы при чтении курсов по нормальной и патологической физиологии, а также радиобиологии в медицинских ВУЗах.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа содержит 135 страниц машинописного текста и включает список сокращений, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты, их обсуждение и выводы. Список литературы включает 252 источника. В работе представлены 3 таблицы и 27 рисунков.

Во введении А.А.Ливанова обосновывает актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость выбранной темы исследования, обозначает задачи и цель работы. Задачи исследования корректно сформулированы и вытекают из поставленной цели работы.

В Главе 1 «Обзор литературы» автор тщательно описывает имеющиеся в литературе данные о структуре кишечного эпителия и роли плотных контактов в поддержании его гомеостаза, механизмах воздействия ионизирующего излучения на ткани кишечника, роли белков плотных контактов в радиобиологическом ответе. Отдельный раздел посвящен регуляции барьерных свойств эпителия с помощью модуляции активности Na, K-АТФазы и биологической роли убаина.

Глава 2 «Материалы и методы» - описывает методические подходы, использованные в работе. Автор подробно описывает экспериментальную установку (камеру Уссинга в сборке), использованную для проведения *ex vivo* экспериментов и дальнейшие молекулярно-биологические и биохимические методы, примененные для получения результатов. Отдельно описаны статистические критерии, использованные для анализа данных.

Глава 3 отражает результаты воздействия ионизирующего излучения в разных дозах (2 и 10 Гр) на барьерные функции тощей и толстой кишки.

В Главе 4 А.А.Ливанова описывает результаты применения 6-дневных инъекций убаина в условиях воздействия ионизирующего излучения в дозе 10 Гр на барьерные свойства тощей и толстой кишки.

Эти главы являются самой важной частью диссертации, они в значительной мере проиллюстрированы, рисунки отражают основные научные результаты работы.

В обсуждении автор соотносит полученные результаты с известными по литературе данными. Проведенный анализ результатов позволяет предположить, что протективное действие убаина в отношении радиации в дозе 10 Гр связано с предотвращением повышения образующего пору для воды клаудина-2 в толстой кишке.

В работе представлено 4 вывода, которые логично связаны с поставленными задачами.

Замечания по представленной диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Однако, существует ряд фактических, стилистических ошибок и особенностей работы, на которые необходимо обратить внимание автора:

1. В предложении на с.50 «...после процесса депарафинизации в ксилоле и дегидратации в батарее спиртов с нисходящей концентрацией» допущена ошибка – проведение образца по батарее спиртов с нисходящей концентрацией приводит к регидратации, но не наоборот.

2. В следующем предложении на этой же странице: «После окрашивания срезы вновь подвергались обводнению в спиртах с восходящей концентрацией...» - напротив, вместо «обводнения» должно быть «дегидратация».

3.оборот «гистологическое строение» по всему тексту диссертации уместнее было бы заменить на «морфологию тканей» или «гистологический препарат тканей», если это подпись к рисунку.

4. В заключении автореферата на с.25 в двух предложениях подряд повторяется оборот «полученные результаты»: 1) «Полученные результаты указывают, что обнаруженный протективный эффект уабаина в условиях облучения опосредован регуляцией клаудина-2 в толстой кишке» 2) «Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о дозо- и сегмент-зависимом воздействии ионизирующего излучения на барьерные функции тощей и толстой кишки крыс».

Вопросов по работе нет.

Приведенные замечания не затрагивают сути диссертационного исследования и приведены для возможной дискуссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация А.А.Ливановой «Барьерные свойства тощей и толстой кишки крысы при воздействии ионизирующего излучения: роль белков плотных контактов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой с помощью широкого спектра методических подходов решена научная задача – доказана специфичность изменения молекулярного состава плотных контактов в условиях воздействия ионизирующего излучения в разных сегментах кишки крысы, а также показан протективный эффект убаина за счет регуляции уровня клаудина-2 в толстой кишке в условиях облучения.

Диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013г., №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335 с изменениями от 26.09.2022г., №1690), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Ливанова Александра Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нормальной физиологии с биофизикой ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, протокол № 2 от 10 октября 2023г.

Заведующий кафедрой нормальной
физиологии с биофизикой,
доктор медицинских наук, профессор

П.М. Маслюков

Подпись Маслюкова П.М. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
ЯГМУ Минздрава России
Д.м.н. профессор



Мельникова И.М.

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Тел.: +7(485)272-9142

Электронная почта: rector@ysmu.ru

Сайт: <https://ysmu.ru/>