

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 23.11.2023 № 15

О присуждении **Ливановой Александре Андреевне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Барьерные свойства тощей и толстой кишки крысы при воздействии ионизирующего излучения: роль белков плотных контактов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных принята к защите 5 июля 2023 г., протокол № 9, 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 – Ливанова Александра Андреевна, 23.11.1991 года рождения. В 2012 году окончила бакалавриат биолого-почвенного факультета Санкт-Петербургского государственного университета по специальности «Физиология и биомедицина» (диплом с отличием). В 2014 году окончила магистратуру биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета по специальности «Молекулярная биология, генетика, цитология и гистология» (диплом с отличием). С 2019 по 2023 год обучалась в аспирантуре Санкт-Петербургского государственного университета по специальности «Физиология». В 2021-2022 гг. работала на кафедре общей физиологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Диссертационная работа выполнена на кафедре общей физиологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Научный руководитель – Марков Александр Георгиевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей физиологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Официальные оппоненты:

Антонов Сергей Михайлович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией сравнительной нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,

Зацепин Виктор Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования Министерства Обороны РФ Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном Маслюковым Петром Михайловичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой нормальной физиологии с биофизикой и утвержденный проректором по научно-исследовательской работе, доктором медицинских наук, доцентом Староверовым Ильей Николаевичем, указала, что диссертационная работа Ливановой А.А. является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы, состоящей в выявлении механизмов изменения защитных свойств кишечника при воздействии ионизирующего излучения, что имеет большое значение для физиологии и медицины.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 7, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы. В диссертации соискателя ученой степени отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Опубликованные работы по теме диссертации объемом 3,8 печ.л. содержат экспериментальные данные о дозо- и сегмент-зависимом воздействии ионизирующего излучения на барьерные свойства тощей и толстой кишки крысы, а также о регуляции белков плотных контактов кишечника в условиях облучения. 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. Livanova A.A., Fedorova A.A., Zavirsky A.V., Bikmurzina A.E., Krivoi I.I., Markov A.G. Dose and time dependence of functional impairments in rat jejunum following ionizing radiation exposure // *Physiol. Rep.* – 2021. – V.9. – N.15. – P. 14960.
2. Kravtsova V.V., Fedorova A.A., Tishkova M.V., Livanova A.A., Vetrovoy O.V., Markov A.G., Matchkov V.V., Krivoi I.I. Chronic Ouabain Prevents Radiation-Induced Reduction in the $\alpha 2$ Na,K-ATPase Function in the Rat Diaphragm Muscle // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V.23. – N.18. – P.10921.

3. Livanova A.A., Fedorova A.A., Zavirsky A.V., Krivoi I.I., Markov A.G. Dose- and Segment-Dependent Disturbance of Rat Gut by Ionizing Radiation: Impact of Tight Junction Proteins // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V.24 – N.2. – P.1753.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Кутиной А.В., к.м.н., заведующей лабораторией физиологии почки и водно-солевого обмена ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН», Санкт-Петербург; Рыбальченко О.В., д.б.н., профессора кафедры физиологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; Одинцовой И.А., д.м.н., профессора, заведующей кафедрой гистологии с курсом эмбриологии ФГБВОУ ВО РФ «Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; Шабанова П.Д., д.м.н., профессора, заведующего отделом нейрофармакологии им. академика РАМН С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; Виноградовой Ю.Н., д.м.н., руководителя отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главного научного сотрудника, врача-радиотерапевта ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; Поляковой В.О., д.б.н., профессора РАН, заместителя директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения России.

Все отзывы положительные. В отзывах отмечается, что результаты диссертационной работы имеют теоретическое и практическое значение, а также обладают несомненной новизной. Обращено внимание на важность и перспективность направления исследований, связанных с изучением молекулярных механизмов нарушения барьерных свойств кишки в условиях воздействия ионизирующего излучения. Критические замечания в отзывах отсутствуют.

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

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем экспериментальных исследований разработана новая научная концепция о роли белков плотных контактов в дозо- и сегмент-зависимом воздействии ионизирующего излучения

на барьерные свойства кишечника крысы. Показано, что в тощей кишке нарушение барьерных свойств более выражено по сравнению с толстой, и эти изменения сопровождаются разнонаправленными изменениями уровней всех изученных белков комплексов плотных контактов, в то время как в толстой кишке изменяются уровни только клаудина-2 и -4. Доказано, что уровень клаудина-3 в тощей кишке повышается при воздействии ионизирующего излучения в дозе, не приводящей к системным нарушениям барьерных свойств ткани. Впервые установлено, что хронические инъекции убаина в дозе 1 мкг/мл предотвращают нарушение барьерных свойств толстой, но не тощей кишки, и этот эффект опосредован регуляцией порообразующего клаудина-2. Результаты исследования демонстрируют, что протективное действие убаина на толстую кишку в условиях облучения связано с предотвращением изменения трансэпителиального сопротивления и тока «короткого замыкания», изменения глубины крипты, а также изменения уровня и распределения клаудина-2.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученные данные существенно расширяют представления о молекулярно-клеточных механизмах регуляции барьерных и транспортных свойств кишечного эпителия. Практическая значимость исследования, устанавливающего радиопротекторные свойства убаина в отношении барьерных свойств толстой кишки, связана с необходимостью поиска терапевтических и профилактических решений как при облучении всего тела, так и при локальном воздействии в рамках лучевой терапии. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных электрофизиологических, молекулярно-биологических, биохимических методов, который позволил исследовать последствия облучения и протективный эффект убаина как на тканевом, так и на молекулярном уровне.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании, использованы современные методики сбора и обработки экспериментального материала. Исследования проведены на достаточной по объему выборке животных для получения достоверных результатов, результаты прошли статистическую обработку на соответствие критериям достоверности. Изложенные автором научные положения и выводы согласуются с современными знаниями в области физиологии барьерных тканей.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах выполнения работы над диссертацией, начиная с разработки дизайна эксперимента и заканчивая применением статистических методов. Соискатель являлся основным звеном в авторском коллективе при подготовке материалов исследования к публикации.

Диссертация написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие замечания: не обсуждена роль гибели стволовых клеток кишечного эпителия в криптах ворсинок, цитокинемии и инфильтрации в контексте оценки проницаемости кишечной стенки. Соискатель Ливанова А.А. согласилась с замечаниями и полностью ответила на заданные ей в ходе защиты вопросы.

На заседании 23 ноября 2023 года Диссертационный совет принял решение присудить Ливановой А.А. ученую степень кандидата биологических наук за решение научной задачи, имеющей значение для развития современных представлений о молекулярных механизмах регуляции барьерных свойств сегментов кишки в условиях ионизирующего излучения.

При проведении тайного голосования члены Диссертационного совета в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – 0, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель Диссертационного
совета, доктор медицинских наук

Ученый секретарь

Диссертационного совета,
доктор биологических наук

23 ноября 2023 г.



Доктор Геннадий Иванович

Док Ольга Евгеньевна