



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)  
350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4 тел. (861) 268-36-84 факс (861) 268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru  
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК 040349001

№ 3206 от "15" 11 2017 г.

на № \_\_\_\_\_ от "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

**УТВЕРЖДАЮ:**

Проректор по научно-исследовательской работе  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования  
«Кубанский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Редько Андрей Николаевич

« 15 » \_\_\_\_\_ 2017 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы Золотовой Натальи Александровны «Морфофункциональная характеристика эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 — клеточная биология, цитология, гистология.

**Актуальность темы**

Эпителиальный барьер толстой кишки препятствует попаданию микроорганизмов из просвета толстой кишки во внутреннюю среду макроорганизма. На структурном уровне барьер представлен продуцируемой бокаловидными клетками слоем слизи, гликокаликсом и эпителиальными клетками, связанными между собой плотными контактами. Повреждения эпителиального барьера играют важную роль в развитии воспалительных заболеваний толстой кишки. Однако, сведения литературны, посвященные морфофункциональной характеристике эпителиального барьера толстой кишки

как в норме, так и при остром и хроническом воспалении немногочисленны. В связи с чем тема диссертационного исследования Золотовой Н.А. «Морфофункциональная характеристика эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите» является актуальной.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов,  
рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе проведено исследование эпителиального барьера ободочной кишки при остром и хроническом колите с использованием современных гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, морфометрических и молекулярно-биологических методов. Получены новые данные о региональных особенностях строения эпителиального барьера ободочной кишки в норме и его изменениях при экспериментальном остром и хроническом колите.

Впервые показано, что у самцов мышей линии C57BL/6 в ободочной кишке количество выявляемых энтероэндокринных и бокаловидных клеток на крипту возрастает от проксимального к дистальному отделу, наибольшие размеры бокаловидные клетки имеют в медиальном отделе, а содержание в них как высокосульфатированных, так и нейтральных муцинов в дистальном отделе выше, чем в медиальном.

Впервые выявлены региональные особенности изменений секреторных эпителиальных клеток и выраженности язвенно-воспалительного процесса при остром и хроническом экспериментальном колите у самцов мышей C57BL/6. При остром колите цитофизиологические изменения бокаловидных клеток наиболее значительны в дистальном отделе, что коррелирует с наибольшей выраженностью язвенно-воспалительного процесса, а при хроническом колите – в проксимальном отделе, хотя в нем воспалительный процесс выражен минимально. Изменения числа энтероэндокринных клеток наблюдаются только при остром колите в медиальном отделе.

Впервые комплексно охарактеризованы ультраструктурные и молекулярно-биологические изменения эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите. При остром колите выявляется истончение гликокаликса, большое количество бактерий в непосредственной близости от эпителиальных клеток, повышенная экспрессия мРНК «порообразующего» клаудина 2 и сниженная – одного из основных структурных компонентов гликокаликса – муцина *Muc3*. При хроническом колите ультраструктурные нарушения эпителиального барьера не выражены, но наблюдаются повышение продукции мРНК ассоциированного с процессами канцерогенеза трансмембранного муцина *Muc1*, компенсаторное повышение секреторного *Muc2* и снижение *Muc13*, отсутствие которого обуславливает более тяжелое течение экспериментального колита; повышена экспрессия клаудина 2.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа по изучению морфофункциональных изменений эпителиального барьера ободочной кишки выполнена на широко используемой исследователями высоко воспроизводимой модели острого и хронического колита, индуцированного декстрансульфатом натрия. Для решения поставленных задач в работе использован комплекс современных методов: гистологические, гистохимические, иммуногистохимические, морфометрические, электронно-микроскопические иммуноферментный анализ, ПЦР в режиме реального времени. Количество животных в экспериментальных группах является достаточным для получения достоверных данных. Проведена грамотная статистическая обработка полученных данных. Все это позволило автору сформулировать логичные выводы, которые вытекают из полученных результатов. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

### **Значимость для науки и практики данных, полученных автором**

Полученные автором данные о морфофункциональных и молекулярно-биологических особенностях ободочной кишки в норме и при экспериментальном остром и хроническом колите с учетом региональных различий расширяют имеющиеся представления о строении и функции эпителиального барьера ободочной кишки в норме и его изменениях при остром и хроническом воспалении.

Полученные автором данные об изменении эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите важны для разработки новых подходов к диагностике воспалительных заболеваний толстой кишки с учетом региональных особенностей воспалительного процесса и нарушений эпителиального барьера

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Полученные сведения об изменении эпителиального барьера ободочной кишки мышей при остром и хроническом колите следует учитывать при проведении доклинических испытаний препаратов, используемых для лечения язвенного колита, и разработке новых подходов к диагностике этого заболевания.

Результаты исследования используются в курсе лекций на кафедре клеточной биологии и гистологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно проанализировала литературу по теме исследования, провела эксперимент по моделированию острого и хронического колита, индуцированного декстрансульфатом натрия, морфологическое, иммуногистохимическое, морфометрическое, электронномикроскопическое исследования, иммуноферментный анализ, ПЦР в режиме реального времени, а так же самостоятельно выполнила анализ, статистическую обработку полученных результатов и подготовила к печати публикации.

Текст диссертации изложен на 217 страницах машинописного текста, написан хорошим литературным языком по традиционной схеме. Работа проиллюстрирована 45 таблицами и 30 рисунками высокого качества. Список литературы включает 207 российских и зарубежных источников.

Выводы диссертации соответствуют задачам и результатам исследования. Автореферат и публикации в полной мере отражают основные положения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук. Принципиальных замечаний к работе нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возник ряд замечаний и вопросов, не влияющих на общую оценку работы:

- 1) Какое функциональное значение имеют выявленные Вами региональные различия эпителиального барьера ободочной кишки у животных контрольной группы?
- 2) Какой из компонентов гликокаликса представляется наиболее функционально-значимым для ободочной кишки в условиях колита у мышей?
- 3) В диссертации рисунки 17, 18, 19 и подписи к ним расположены на разных страницах.
- 4) В автореферате на рисунке 6 на графиках не указаны единицы измерения интенсивности окрашивания клеток.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Золотовой Натальи Александровны «Морфофункциональная характеристика эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 — клеточная биология, цитология, гистология,

выполненная под руководством д.м.н., проф. Макаровой Ольги Васильевны, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – изучение морфофункциональных и молекулярно-биологических изменений эпителиального барьера ободочной кишки при остром и хроническом колите.

Результаты исследования имеют большое научно-практическое значение для клеточной биологии, цитологии и гистологии, патологической анатомии и гастроэнтерологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Золотовой Н.А. соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04. – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры гистологии с эмбриологией (протокол №\_4, от «15» ноября 2017 г

Заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России доктор медицинских наук (по специальности 14.00.23 Гистология и эмбриология человека),

профессор

Могильная Галина Мироновна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4

Телефон: (861)268-36-84

Факс (861)268-32-84

e-mail: corpus@ksma.ru



СЫ ЗАВЕРЯЮ:  
директор управления кадров  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
*И.А. Васильев*  
» \_\_\_\_\_ 20 г.