

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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 выполненной работы**

Диссертация Золотовой Н.А. посвящена актуальной проблеме - изучению изменений эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите. Кишечный эпителиальный барьер препятствует попаданию микроорганизмов и повреждающих веществ во внутреннюю среду организма и развитию воспалительного ответа на них. Нарушение структуры и функции эпителиального барьера является одним из ключевых факторов патогенеза ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта и, в частности, язвенного колита. Литературные данные по морфологическим и молекулярно-биологическим изменениям эпителиального барьера при язвенном колите у человека фрагментарны и противоречивы, так как на клиническом материале трудно сформировать группы, репрезентативные по полу, возрасту, тяжести течения и лечению. Поэтому для изучения механизмов язвенного колита широко используются экспериментальные модели. В связи с вышеизложенным цель диссертационной работы - изучить структурные, цитофизиологические и молекулярно-биологические изменения эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите, является актуальной.

### **Научная новизна работы**

В работе с помощью комплекса морфологических и молекулярно-биологических методов на модели острого и хронического колита, индуцированного декстрансульфатом натрия, охарактеризованы нарушения

эпителиального барьера во взаимосвязи с воспалительным процессом в стенке ободочной кишки. Достоинством работы является то, что проанализированы особенности изменений эпителиального барьера в разных отделах ободочной кишки, так как они различаются по источнику развития, кровоснабжению, экспрессии множества генов, количественному и качественному составу микрофлоры и др.

Автором впервые выявлены региональные различия численности и цитофизиологических особенностей секреторных клеток ободочной кишки у самцов мышей линии C57BL/6 в норме. Установлено, что число секреторных - энтероэндокринных и бокаловидных, клеток возрастает от проксимального к дистальному отделу ободочной кишки. Размеры бокаловидных клеток максимальны в медиальном отделе, а содержание в них высокосульфатированных и нейтральных муцинов в дистальном отделе выше, чем в медиальном.

Впервые показано, что при остром колите, индуцированном декстрансульфатом натрия, выраженность изменений бокаловидных клеток коррелирует с тяжестью язвенно-воспалительного процесса, который максимален в дистальном отделе ободочной кишки. При хроническом колите цитофизиологические изменения бокаловидных клеток наиболее выражены в проксимальном отделе, хотя в нем воспалительный процесс характеризуется низкой активностью. Изменение числа энтероэндокринных клеток наблюдается только при остром колите в медиальном отделе.

В работе впервые комплексно оценены ультраструктурные и молекулярно-биологические изменения компонентов эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите. Показано, что острый колит характеризуется истончением гликокаликса, большим количеством бактерий в непосредственной близости от эпителиальных клеток, повышенной экспрессией гена белка плотных контактов клаудина 2 и сниженной – одного из основных структурных компонентов гликокаликса – муцина *Muc3*. При хроническом колите

ультраструктурные нарушения эпителиального барьера не выражены, но наблюдаются повышение продукции мРНК генов муцинов *Muc1*, *Muc2* и снижение *Muc13*, а также повышена экспрессия клаудина 2.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором детально проанализирована литература по проблеме язвенного колита, четко определены цели и задачи исследования. В работе использована адекватная, высоковоспроизводимая модель язвенного колита, достаточное число животных контрольной и опытных групп, широкий спектр современных методов исследования: оценка клинических проявлений колита и массометрия, гистологические, гистохимические, иммуногистохимические, морфометрические методы, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция в реальном времени, метод электронной микроскопии. Проведен адекватный статистический анализ полученных данных. Сформулированные в диссертации выводы достоверны и обоснованы.

### **Значимость для науки и практической медицины полученных автором результатов**

Представленная в работе морфофункциональная характеристика эпителиального барьера ободочной кишки в норме и при экспериментальном остром и хроническом колите с учетом региональных особенностей расширяет имеющиеся представления о строении и функции ободочной кишки в норме и при остром и хроническом воспалении.

Полученные автором результаты важно учитывать при проведении доклинических исследований препаратов, используемых для лечения язвенного колита, и при разработке новых подходов к диагностике данного заболевания. Результаты исследования внедрены в курс лекций на кафедре клеточной биологии и гистологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Диссертация построена по традиционному плану. Полученные автором результаты последовательно изложены хорошим литературным языком. Работа иллюстрирована 30 диаграммами и микрофотографиями отличного качества, содержит 45 таблиц. Список цитируемой литературы включает 207 источников.

В автореферате и опубликованных работах в полном объеме отражены основные положения диссертации. По материалам работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Выводы основаны на большом фактическом материале и логично вытекают из результатов, полученных лично автором.

Принципиальных замечаний по диссертации не имею.

#### **Заключение**

Диссертация Н.А. Золотовой является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача - изучить структурные, цитофизиологические и молекулярно-биологические изменения эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите.

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

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Золотовой Н.А. «Морфофункциональная характеристика эпителиального барьера ободочной кишки при экспериментальном остром и хроническом колите», соответствует требованиям пп. 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени

кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Доктор медицинских наук

по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии

Централизованного патологоанатомического отделения

Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

А.С. Тертычный

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

8-916-973-34-64

[atertychnyy@yandex.ru](mailto:atertychnyy@yandex.ru)

