

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Тихонова Евгения Александровича «Возрастная структурная организация эпителиального барьера, иммунной и нервной систем ободочной кишки у крыс Вистар» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология

Диссертационная работа Тихонова Евгения Александровича посвящена изучению возрастных изменений структурной организации ободочной кишки у крыс Вистар: всех ее оболочек (слизистой, подслизистой основы, мышечной), иммунной и энтеральной нервной систем, а также индигенной микрофлоры. Необходимость детальной характеристики морфофункциональных изменений ЖКТ и состава микрофлоры в постнатальном развитии лабораторных животных определяется интенсивной разработкой и внедрением в практику широкого спектра препаратов микробного происхождения, доклиническая оценка эффективности которых проводится главным образом на грызунах.

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений. Функционирование ободочной кишки, обеспечивается взаимосвязью эпителиального барьера с иммунной и энтеральной нервной системой, а также с микрофлорой. Компоненты этой сложной системы и их взаимодействия претерпевают возрастные изменения, обусловленные сменой питания и нейроэндокринного статуса. Существующие в литературе сведения об изменениях структурных компонентов ободочной кишки не систематизированы, а информация о возрастных изменениях микрофлоры этого отдела кишечника отсутствует. В последнее десятилетие значительное внимание обращено на связь ряда заболеваний с структурно-функциональными нарушениями ободочной кишки и изменениями ее микрофлоры. Так, нарушение барьерных свойств слизистой оболочки ободочной кишки может оказаться основной причиной развития воспалительного процесса, например, острого или хронического колита.

Тихоновым Е.А. в диссертационном исследовании впервые приведена подробная характеристика и систематизированы возрастные и региональные цитофизиологические особенности состояния эпителиального барьера, иммунной и энтеральной нервной систем и микрофлоры ободочной кишки у крыс. Автором получены новые данные об изменении межмышечного нервного сплетения в

различные возрастные периоды. Отмечено, что одним из ключевых факторов постнатального развития моторной и секреторной функции ободочной кишки является продукция серотонина энтероэндокринными клетками и просветной микрофлорой. Представленные сведения об изменениях соотношения таксонов индигенной микрофлоры являются приоритетными, впервые показано, что ее состав стабилизируется при наступлении половой зрелости животных и сохраняется до старости.

Диссертационная работа Тихонова Е.А. обладает большой научно-практической значимостью: полученные результаты необходимо учитывать при разработке доказательных подходов к доклинической оценке эффективности различных лекарственных препаратов с учетом возрастных особенностей. Полученные данные следует включить в программы преподавания на профильных кафедрах вузов.

Необходимо отметить междисциплинарный характер исследования и разнообразие использованных современных методов, что позволило диссертанту раскрыть комплексные взаимоотношения эпителиального барьера, иммунной и энтеральной нервной системы и микрофлоры ободочной кишки и их изменения в онтогенезе. Достоверность результатов подтверждается релевантной выборкой и корректным статистическим анализом данных. Все поставленные задачи решены, выводы обоснованы. Все этапы исследования выполнены лично Тихоновым Е.А.

Таким образом, диссертация Тихонова Евгения Александровича соответствует пунктам 5, 6, 7 научной специальности 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 5 – 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. 3 публикации - в материалах конференций и съездов.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертация Тихонова Евгения Александровича является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – охарактеризована возрастная

структурная организация эпителиального барьера, иммунной и нервной систем, а также индигенной микрофлоры ободочной кишки у крыс Вистар. Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практического значение для гистологии, клеточной биологии, цитологии, патологической анатомии, гастроэнтерологии. Работа выполнена на высоком методическом уровне, выносимые на защиту положения и выводы обоснованы, диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология.

к.м.н., ст. науч. сотр. по спец. 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

лаб. функциональной морфохимии
ФГБНУ Научный центр неврологии

Воронков Д. Н.

ФГБНУ НЦН, Москва, Волоколамское ш.80, 125367,

тел.: +7(495)490-20-09, E-mail: nko@neurology.ru,

Раб. тел.: +7(495) 916-34-72, раб. E-mail: voronkov@neurology.ru.

Подпись Воронкова Д.Н. удостоверяю
Ученый секретарь ФГБНУ НЦ неврологии
канд. мед. наук.



Евдокименко А.Н.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Тихонова Евгения Александровича «Возрастная структурная организация эпителиального барьера, иммунной и нервной систем ободочной кишки у крыс Вистар», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность. К настоящему моменту показана связь ряда заболеваний нервной, эндокринной и иммунной систем, таких как: аутизм, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, депрессия, сахарный диабет, атеросклероз, ожирение и воспалительные заболевания кишечника, с нарушением структурно-функциональных характеристик различных отделов толстого кишечника. При этом в патогенезе многих из указанных заболеваний изменению кишечной микрофлоры отводится ключевая роль. Однако, представленные в литературе сведения об изменениях в процессе постнатального онтогенеза структурных компартментов ободочной кишки и ее отделов у экспериментальных животных, в частности крыс, являются не полными, а данные о возрастных изменениях состава просветной микрофлоры отсутствуют. Таким образом, исследование в постнатальном развитии крыс структурных изменений эпителиального барьера, иммунной и энтеральной нервной системы, а также состава бактериальной микрофлоры в разных отделах толстого кишечника является актуальным.

Помимо прикладного значения изучения динамики постнатальных изменений разных отделов ободочной кишки крыс, являющихся основным объектом для доклинической оценки бактериальных препаратов, фундаментальные представления о структурных особенностях развития желудочно-кишечного тракта нуждаются в дальнейшем системном углубленном изучении. В связи с этим комплексное исследование структурной организации эпителиального барьера, иммунной и энтеральной нервной систем ободочной кишки у крыс Вистар разных возрастных групп представляется актуальным для фундаментальных разделов гистологии.

Теоретический и методический уровень. Цель и задачи диссертационной работы сформулированы ёмко и вполне корректно. Использованные автором морфологические, гистологические, гистохимические, иммуногистохимические, иммунофлуоресцентные, морфометрические методы, высокоэффективная жидкостная хроматография и полимеразная цепная реакция в реальном времени, а также современный математический аппарат статистической обработки, адекватны поставленным цели и задачам работы. Экспериментальная работа выполнена с использованием 100 самцов крыс Вистар. Каждая экспериментальная группа состояла из достаточного количества животных. Благодаря вышеперечисленному, автор добился объективности, научной обоснованности и достоверности полученных результатов.

При выполнении работы автором проведен глубокий и всесторонний анализ литературы по изучаемой проблеме (15 российских и 119 зарубежных источников).

Научная новизна диссертационного исследования. Автором впервые показано, что в процессе постнатального развития у крыс состав основных таксонов просветной микрофлоры устанавливается у половозрелых животных и сохраняется у старых.

Выявлены возрастные и регионарные особенности барьерной функции ободочной кишки: во всех возрастных группах в дистальном отделе по сравнению с проксимальным численность бокаловидных клеток больше. В проксимальном отделе содержание кислых муцинов в бокаловидных клетках снижается к периоду половой зрелости, а нейтральных – к старости.

Автором установлено, что численность популяции хромогранин А-позитивных энтероэндокринных клеток в эпителиальной выстилке ободочной кишки у крыс с возрастом увеличивается, что коррелирует с повышением содержания серотонина в ободочной кишке и периферической крови. Впервые выявлены их регионарные особенности: в проксимальном отделе у препубертатных, половозрелых и старых животных

энтероэндокринных клеток больше, чем в дистальном, а у новорожденных различия отсутствуют.

Впервые комплексно охарактеризованы возрастные и регионарные изменения иммунной и энтеральной нервной системы: с возрастом у крыс увеличивается площадь агрегированных лимфоидных узелков; в дистальном отделе ободочной кишки она выше, чем в проксимальном, и в них больше число лимфоидных узелков; сеть межмышечного нервного сплетения у крыс в период от новорожденности до препубертатного становится более разреженной. С возрастом увеличиваются размеры ганглиев, число глиальных клеток в них, а также толщина внутримышечных нервных отростков, но количество последних снижается.

Научно-практическая значимость работы. Полученные результаты позволяют на системном уровне охарактеризовать особенности изменения структурной организации эпителиального барьера, иммунной и энтеральной нервной систем ободочной кишки в процессе постнатального онтогенеза крыс Вистар. Основные положения диссертационной работы могут использоваться в программах преподавания на кафедрах биологических и медицинских вузов. Несомненна научно-практическая ценность диссертации в аспекте использования ее результатов для разработки новых доказательных подходов к доклинической оценке эффективности бактериальных препаратов с учетом возрастных особенностей.

Общая оценка диссертационной работы.

Работа написана хорошим литературным языком. Иллюстративный материал представлен микрофотографиями, таблицами, графиками. Выводы диссертации корректны, лаконичны и полностью вытекают из содержания работы. Достоверность выводов обеспечивается достаточным объемом материала, адекватностью и информативностью использованных методов исследования. Полученные результаты подвергнуты качественной статистической обработке. Основные положения диссертации с достаточной полнотой отражены в 8 публикациях, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы работы доложены и обсуждены на

международных, всероссийских и региональных научных конференциях.
Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании анализа автореферата диссертационной работы Тихонова Евгения Александровича «Возрастная структурная организация эпителиального барьера, иммунной и нервной систем ободочной кишки у крыс Вистар», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, можно заключить, что диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований установлены особенности структурной организации эпителиального барьера, иммунной и энтеральной нервной систем ободочной кишки у крыс Вистар в постнатальном онтогенезе, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение, имеющее важное значение для гистологии, цитологии и клеточной биологии. На основании ознакомления с диссертационным исследованием считаю, что по актуальности проблемы, объёму выполненных исследований, новизне полученных данных и их научно-практической ценности диссертация Е.А. Тихонова соответствует требованиям пункта 8, 9 в ред. «Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335», а её автор заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Кандидат биологических наук лаборатории проблем регенерации
по специальности 03.02.07 – генетика

старший научный сотрудник ФГБУН «Института биологии
развития им. Н.К. Кольцова» _____

Микаелян Арсен Суменович

Адрес: 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 26, ИБР РАН

Тел.: +7 499 135-31-03

E-mail: arstmikael@gmail.com

Ученый секретарь ИБР РАН, к.б.н. _____

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ
УЧ. СЕКРЕТАРЬ ИБР РАН



Хабарова Марина Юрьевна