

ОТЗЫВ

ведущего научного сотрудника ФГБНУ "Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии", кандидата биологических наук Е.А. Черневской

На автореферат диссертации

Кожевниковой Елена Николаевны

НА ТЕМУ

**«МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ
ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И СИСТЕМНЫХ НАРУШЕНИЙ,
ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВОСПАЛЕНИЕМ КИШЕЧНИКА»**

представленной к защите на соискание ученой степени

доктора биологических наук

по специальности 1.5.3. - Молекулярная биология

Диссертация Елены Николаевны Кожевниковой «Метаболические и молекулярные механизмы регуляции эпителиальной проницаемости и системных нарушений, обусловленных воспалением кишечника» представлена к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. «Молекулярная биология».

Актуальность темы выполненной работы

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к числу патологий с неуклонно растущей мировой заболеваемостью, при этом существующие подходы к лечению, основанные преимущественно на противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, не обеспечивают полного излечения у большей части пациентов. Работа Е. Н. Кожевниковой, направленная на установление молекулярных и клеточных механизмов метаболической регуляции целостности кишечного эпителия и роли микробиоты в системных проявлениях воспаления, отвечает одной из наиболее актуальных задач современной молекулярной гастроэнтерологии и биологии воспаления.

Основные научные результаты, полученные автором в работе

Автором получен комплекс новых фундаментальных знаний о механизмах нарушения кишечного барьера и системных эффектах при хроническом воспалении, охватывающих несколько уровней исследования — от ультраструктурного до системного. На нескольких моделях *in vivo* и в биоптатах эпителия пациентов с язвенным колитом показано, что общей клеточной характеристикой эпителия при хроническом воспалении является дестабилизация актинового цитоскелета. С использованием клеточной модели

органов кишечника и моделей *in vivo* установлено, что нарушение баланса полимерного и мономерного актина вызывает дисфункцию межклеточных контактов и снижает количество ключевых белков плотных и адгезивных контактов на плазматической мембране. Для клаудина-3 впервые методом ко-иммунопреципитации с последующей масс-спектрометрией охарактеризован профиль белковых взаимодействий в норме и на модели хронического колита *in vivo*; показано, что при воспалении нарушается связь клаудина-3 с сетью актин-связывающих белков. Установлена роль церамидов в формировании цитоскелета и межклеточных контактов; ингибирование синтеза церамидов частично восстанавливает барьерную функцию. Получено экспериментальное подтверждение ассоциации микробиота-зависимого метаболизма аминокислот с регуляцией поведения и функций ЦНС. Выявлена потенциальная предсказательная роль пропионат-продуцирующих бактерий в отношении канцерогенеза. С использованием методов системной биологии ген *PREX1* предсказан как один из потенциальных регуляторов динамики полимеризации актина в условиях хронического воспаления.

Новизна и теоретическая ценность исследования

Теоретическая ценность работы определяется формулированием концепции дестабилизации актинового цитоскелета как консервативного, этиологически независимого механизма нарушения эпителиального барьера при ВЗК. Впервые охарактеризованный интерактом клаудина-3 раскрывает связь цитоскелетной перестройки с дисфункцией межклеточных контактов на уровне белок-белковых взаимодействий. Установление роли церамидов в ремоделировании актина вносит вклад в понимание метаболической регуляции эпителиальной целостности, а предсказание *PREX1* как регулятора динамики актина демонстрирует продуктивность мультиомиксного подхода. Расширение представлений об оси «микробиота–кишечник–мозг» и выявление предиктивной роли микробиоты в отношении канцерогенеза формируют целостную картину перехода от клеточных нарушений к системным последствиям ВЗК.

Практическая значимость

Результаты обладают трансляционным потенциалом: выявлены перспективные биомаркеры для диагностики ВЗК, стратификации рисков (в т. ч. колоректального рака) и оценки течения болезни. Модуляция метаболизма глицина и триптофана обосновывает включение психоневрологического мониторинга в наблюдение за пациентами. Оценка исходного состава микробиоты как фактора индивидуального риска канцерогенеза может быть внедрена в программы скрининга. В совокупности работа формирует основу для интегративного подхода к терапии ВЗК, включающего восстановление барьерной функции и метаболического баланса наряду с подавлением воспаления.

Оценка содержания автореферата

Автореферат последовательно и полно отражает структуру и логику диссертационного исследования. Иллюстративный материал (36 рисунков, 3 таблицы) достаточен для восприятия основных результатов. Список литературы включает 516 источников. Положения, выносимые на защиту, опираются на экспериментальные данные и логически вытекают из результатов.

Апробация

Основные результаты работы представлены в 14 докладах на 10 конференциях за последние пять лет, включая как всероссийские, так и международные форумы, что свидетельствует о надлежащем уровне апробации. По материалам диссертации опубликовано 25 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных.

Замечания и вопросы

Клиническая часть исследования опирается на весьма ограниченную выборку биоптатов (три пациента с язвенным колитом, два контроля). Автор справедливо характеризует её как пилотную, однако было бы желательно расширить комментарий о том, насколько данные этой выборки могут считаться репрезентативными. Планируются ли подтверждающие исследования на большем материале?

В работе показано, что исходное содержание *Akkermansia muciniphila* в микробиоте положительно коррелирует с числом опухолей в модели воспалительного канцерогенеза. Это наблюдение вызывает практическое беспокойство: в настоящее время *A. muciniphila* активно изучается как кандидат в пробиотики, на её основе уже создаются препараты для перорального применения, позиционируемые как средства коррекции метаболических нарушений и укрепления кишечного барьера. Если повышенная колонизация этим микроорганизмом действительно способствует развитию опухолей на фоне воспаления, не означает ли это, что экзогенное введение *A. muciniphila* в составе пробиотических препаратов пациентам с ВЗК или лицам из группы риска может непреднамеренно повысить вероятность колоректального рака?

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки работы.

Заключение

Диссертация Кожевниковой Елены Николаевны «Метаболические и молекулярные механизмы регуляции эпителиальной проницаемости и системных нарушений, обусловленных воспалением кишечника» отвечает требованиям, установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. №748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539). Елена Николаевна Кожевникова заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. «Молекулярная биология».

Согласна на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Кожевниковой Елены Николаевны, исходя из нормативных документов Правительства, Минобрнауки и ВАК, в том числе на размещение их в сети Интернет на сайте ИМКБ СО РАН, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

Ведущий научный сотрудник
Кандидат биологических наук
01.10.2026



Черневская Екатерина Александровна

Подпись ведущего научного сотрудника, к.б.н. Е.А. Черневской заверяю



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии". Адрес: 107031, г. Москва, ул. Петровка, дом 25, строение 2. Контактный телефон: 8 (495) 650-96-77; Адрес электронной почты: residency@fnkerr.ru