

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Кожевниковой Елены 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».

Поставленные автором цель и задачи (5) достигнуты. Цель исследования касалась установления молекулярных и клеточных механизмов метаболической регуляции целостности кишечного эпителия. Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из результатов выполненной работы. Положения, выносимые на защиту, полностью раскрываются содержанием исследования. Основные результаты адекватно изложены и проиллюстрированы.

Автором работы получен ряд принципиально важных результатов. Выявлена дестабилизация актинового цитоскелета как общей характеристики эпителия при хроническом воспалении кишечника и предсказание гена PREX1 в качестве его потенциального регулятора. В работе было выявлено, что нарушение баланса полимерного и мономерного актина приводит к дефектам локализации белков межклеточных контактов и увеличению проницаемости кишечного барьера. Обнаружено нарушение молекулярного взаимодействия белка плотных контактов клаудин-3 с актином и актин-связывающими белками при генетически обусловленном воспалении. Кроме того, выявлены новые системные эффекты: определённые бактерии микробиоты (*Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides acidifaciens*) коррелируют с риском колоректального рака, а её метаболиты (триптофан и глицин) регулируют социальное и тревожноподобное поведение, углубляя понимание оси «микробиота-кишечник-мозг».

Научная новизна работы заключается в том, что впервые было доказано, что общей и этиологически независимой характеристикой ВЗК является дестабилизация актинового цитоскелета эпителиоцитов. Это открытие позволило установить молекулярный механизм нарушения барьерной функции — нарушение баланса полимерного и мономерного актина приводит к дисфункции межклеточных контактов, а для ключевого белка клаудина-3 был впервые описан изменённый профиль белковых взаимодействий при воспалении.

Кроме того, в данной работе были выявлены новые связи между метаболизмом и патогенезом заболевания: установлена роль сфинголипидов

(церамидов) в поддержании структуры барьера, экспериментально подтверждена ассоциация микробиота-зависимого метаболизма аминокислот с регуляцией функций ЦНС (ось «микробиота-кишечник-мозг»), а также показана предсказательная роль пропионат-продуцирующих бактерий в оценке риска колоректального рака. Завершает картину системных обобщений предсказание гена PREX1 как нового потенциального регулятора динамики актина, что создаёт теоретическую основу для разработки таргетной терапии.

Практическая значимость исследования заключается в создании основы для интегративного подхода к ведению пациентов с ВЗК. Белки-регуляторы актина, церамиды и отдельные бактерии могут использоваться для ранней диагностики ВЗК, прогнозирования течения болезни и оценки риска сопутствующих расстройств. Выявлены новые мишени для терапии: ингибиторы синтеза церамидов, модуляторы актин-связывающих белков и препараты на основе метаболизма триптофана и глицина. Это открывает путь к созданию лекарств, направленных не только на подавление воспаления, но и на восстановление барьера кишечника и коррекцию психоэмоционального состояния. Исследование обосновывает необходимость включения оценки психоневрологического статуса и анализа микробиоты в стандартный мониторинг пациентов с ВЗК для персонализированного лечения.

Автореферат написан логично, структурированно и полностью отражает содержание диссертационной работы. Выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы, аргументированы и подтверждены экспериментальными данными. Автореферат содержит необходимое количество рисунков и таблиц, отражающих ключевые результаты. По материалам диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 25 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в Scopus, Web of Science и РИНЦ.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, ознакомление с авторефератом позволяет сделать вывод, что диссертация Кожевниковой Елены Николаевны на тему: «Метаболические и молекулярные механизмы регуляции эпителиальной проницаемости и системных нарушений, обусловленных воспалением кишечника» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение значимой научной проблемы в области молекулярной биологии.

Кожевникова заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. «Молекулярная биология».

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям установленным «Положением о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г.

№ 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. «Молекулярная биология».

К.м.н. по специальности 3.1.18 –
внутренние болезни, доцент
кафедры ПВБ ФГБОУ ВО
«Новосибирский
государственный
университет»
Министерства
здравоохранения
Российской
Федерации



Кулыгина Юлия Александровна

Наименование и адрес организации:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск,
Красный проспект, д. 52. +7 (383) 343-32-89; E-mail: yu_blinova@ru