

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Маслокова Петра Михайловича на диссертацию работу Шайдуллова Ильнара Фидаиковича «Механизмы влияния короткоцепочечных жирных кислот на сократительную активность толстой кишки мыши», представленную к защите в диссертационный совет Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология

Диссертационная работа Шайдуллова Ильнара Фидаиковича посвящена изучению молекулярных механизмов действия короткоцепочечных жирных кислот на моторику толстой кишки.

**Актуальность** работы определяется следующими моментами. Известно, что сократительная активность гладкомышечных клеток кишечника определяет его перистальтику, а нарушения моторики лежит в основе ряда патологических состояний и представляет собой одну из актуальнейших проблем современной медицины. Так нарушения моторики органов пищеварения являются следствием целого ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся также изменением микробного состава и уровня их метаболитов. В исследовании Шайдуллова И.Ф. раскрываются малоизученные аспекты механизмов действия короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые являются основными метаболитами микробиоты кишечника и могут влиять не только на целостность кишечного барьера и местные иммунные реакции, но и на перистальтику. В связи с этим, исследование клеточных механизмов влияния КЦЖК на сократимость гладкомышечных клеток толстой кишки и выявление особенностей их эффектов при различных патологиях, таких как синдром раздражённого кишечника с диареей (СРК-Д) является одной из актуальных проблем молекулярной медицины и физиологии.

**Целью** диссертационной работы являлся анализ механизмов влияния КЦЖК на сократительную активность толстой кишки мыши, а также выявление особенностей эффектов КЦЖК в экспериментальной модели СРК-Д.

**Научная новизна** полученных результатов исследования заключается в следующем: метаболиты кишечной микробиоты – ацетат, пропионат и бутират приводят к дозозависимому снижению спонтанной сократительной активности и угнетению вызванных активацией Н-холинорецепторов сокращений изолированного препарата проксимального отдела толстой кишки мыши, но также получены новые данные о том, что угнетение тонуса и амплитуды спонтанных сокращений опосредовано его влиянием на кальций активируемые калиевые каналы большой проводимости. В работе автора впервые

продемонстрировано прямое активирующее действие КЦЖК на кальций активируемые калиевые каналы большой проводимости в культуре GN3 клеток. Получены новые данные о том, что в модели СРК-Д у мышей происходит повышение общей концентрации КЦЖК, содержащихся в фекалиях. Новыми являются данные о снижении чувствительности препарата толстой кишки к ингибирующим эффектам КЦЖК при моделировании СРК-Д, которые свидетельствует об изменении молекулярных механизмов сократимости гладких мышц или холинергической регуляции сокращения при СРК-Д.

Диссертационное исследование Шайдуллова И.Ф. представляет определенный интерес не только с точки зрения научных теоретических знаний, но и для **практической деятельности**. Результаты, полученные автором, могут использоваться как методическая основа для экспериментального исследования механизмов действия метаболитов микробиоты кишечника. Полученные данные вносят вклад в развитие фундаментальных знаний о регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток, механизмы действия метаболитов микробиоты кишечника. Полученные результаты и сделанные на их основе теоретические и практические выводы могут быть использованы при разработке новых подходов для профилактики и лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, связанных с нарушением микробного состава и моторики желудочно-кишечного тракта.

**Методология и набор методов исследования** четко соответствуют экспериментальному направлению работы. Содержание представленной работы отражено в **основных положениях, выносимых на защиту**, которые достаточно точно сформулированы

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Достоверность полученных автором результатов экспериментальной работы подтверждается их воспроизводимостью, адекватностью применяемых методов и методик, применением сертифицированного оборудования и реактивов, публикацией материалов диссертации в ведущих научных журналах, представлением материалов работы в виде устных и стендовых докладов на российских и международных конференциях.

**Структура и содержания работы.** Диссертационная работа включает список сокращений, введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты исследований, заключение, практические предложения и список использованной литературы. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста, включает 30 рисунков и 6 таблиц. Список использованной литературы содержит 259 источников, из них 248 иностранных авторов.



**Во введении** обоснована актуальность данного исследования, указаны цели и задачи экспериментальной работы, описана научная новизна и практическая значимость работы, основные научные положения, выносимые на защиту. Представлен личный вклад диссертанта, а также внедрение в практику, реализация и апробация результатов исследования.

В главе **«Обзор литературы»** автором достаточно полно изложены современные представления о состоянии изучаемой научной проблемы. Содержится аналитическое описание большого числа отечественных и зарубежных исследований. Подробно рассмотрены процессы биосинтеза и мишени действия КЦЖК, представлены сведения о нейрональных и ионных механизмах регуляции сокращений, а также всесторонне проанализированы данные об основных медиаторах и ионных каналах гладкомышечных клеток. Рассмотрены представления о роли КЦЖК при СРК.

В разделе **«Материалы и методы»** подробно описываются применяемые объекты и методы экспериментального исследования. Автор представил подробное описание применяемых методик, используемых приборов и оборудования, в том числе метод тензометрии, для регистрации спонтанной и вызванной сократительной активности сегментов проксимального отдела толстой кишки мыши, а также методы электрофизиологических, гистологических и биохимических исследований. Детально описан метод индукции экспериментальной пост-воспалительной модели СРК. Перечислены все используемые в исследовании реагенты и материалы, отмечены точные концентрации и дозы применяемых веществ. Детально представлен процесс обработки данных, указаны статистические методы обработки результатов исследования, которые позволяют объективно оценить полученные экспериментальные данные и свидетельствуют о достоверности результатов и выводов диссертации.

Раздел **«Результаты исследований»** отражает результаты проведения экспериментальной работы в соответствии запланированным дизайном исследования и посвящены выявлению механизмов действия КЦЖК. В первую очередь исследовано влияние КЦЖК на параметры сократительной активности, показано дозозависимое снижение тонического напряжения, амплитуды и частоты спонтанных сокращений изолированного препарата проксимального отдела толстой кишки. Полученные интересные данные о том, что КЦЖК угнетают сокращения препарата толстой кишки, вызванные карбахолом и активацией Н-холинорецепторов, но не влияют на вызванные активацией М-холинорецепторов сокращения. Автор установил, что эффекты КЦЖК на параметры сократимости опосредуются активацией кальций-активируемых калиевых каналов большой проводимости гладкомышечных клеток. Продемонстрировано, что

КЦЖК вызывает вызывают усиление выходящих калиевых токов за счет повышения вероятности открытия одиночных кальций-активируемых калиевых каналов большой проводимости.

Кроме того, в работе рассмотрена роль КЦЖК при развитии СРК, показано, что ингибирующее влияние КЦЖК на сокращения, вызванные активацией Н-холинорецепторов, не проявляются, а эффекты ацетата и бутирата натрия на спонтанную активность толстой кишки менее выражены.

В разделе «**Заключение**» автор критически обсуждает и анализирует результаты собственных исследований, интерпретируя с учетом литературных данных. **Выводы** четко сформулированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и логично завершают представленные материалы диссертации. Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, в нем кратко изложены результаты выполненной диссертационной работы.

Замечания:

- 1) Не указан возраст и число животных.
- 2) Следует при сравнении указывать одинаковый формат числа. Напр. вместо сравнения  $2.5 \pm 0.126$  и  $1.368 \pm 0.101$  правильнее указывать два знака после запятой, напр.  $2.50 \pm 0.13$  и  $1.37 \pm 0.10$ . Три знака после запятой выглядят избыточным.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник вопрос:

1. В энтеральных ганглиях преобладают  $\alpha 3\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$  и  $\alpha 7$  субъединицы Н-холинорецепторов. В физиологических экспериментах на этом объекте чаще используют диметилфенилпиперазин (DMPP) (агонист  $\alpha 3\beta 4$ ). Эпibatидин прежде всего известен как агонист Н- $\alpha 4/\beta 2$  рецепторов, которые преобладают в ЦНС, хотя и отмечено его действие на Н- $\alpha 3\beta 4$  рецепторы. Чем можно объяснить предпочтение эпibatидину?

Отмеченные замечания и вопрос не снижают общего безусловно положительного впечатления и оценки работы. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Представленная диссертация является завершенным научным исследованием с четкой трактовкой полученных экспериментальных данных и их глубоким научным анализом.

**Заключение.** На основании актуальности темы, большого объема исследований, научной новизны, достоверности полученных данных и высокого научно-методического



уровня считаю, что диссертационная работа «Механизмы влияния короткоцепочечных жирных кислот на сократительную активность толстой кишки мыши» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Шайдуллов И.Ф. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой нормальной физиологии с  
биофизикой федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Ярославский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ



Маслюков  
Петр Михайлович

16 мая 2022

150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ  
тел: (4852)305763  
эл почта: [prp@ysmu.ru](mailto:prp@ysmu.ru)