

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.02 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 23.03.2022 г. №01

О присуждении Пазиненко Ксении Андреевне, Гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – «клеточная биология», принята к защите 19 января 2022 г., протокол №03 диссертационным советом 21.2.058.02 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №105 от 11.04.2012 г.), расположенного по адресу 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Пазиненко Ксения Андреевна, 1993 года рождения, окончила институт естественных наук Удмуртского государственного университета в 2018 году, магистратура по специальности «Биология клетки». Во время обучения в магистратуре начала поисковую научную работу, с 2018 по 2021 год обучалась в очной аспирантуре на кафедре медицинской биологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения

Российской Федерации под руководством профессора Чучковой Натальи Николаевны.

В настоящее время работает на кафедре медицинской биологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России ассистентом, ведет занятия со студентами лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, активно участвует в формировании методических разработок по отдельным темам.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук Пазиненко К.А. выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** заведующая кафедрой медицинской биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор Чучкова Наталья Николаевна.

**Научный консультант:** доктор физико-математических наук, профессор кафедры агрохимии, почвоведения и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная сельскохозяйственная академия» Канунникова Ольга Михайловна.

#### **Официальные оппоненты:**

– Банин Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет

имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) дал положительный отзыв на диссертацию.

– Петрова Маргарита Борисовна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Тверь) дала положительный отзыв на диссертацию.

#### **Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» (г. Москва).

В положительном заключении ведущей организации (протокол №3 от 10.02.2022г), подписанном кандидатом биологических наук Арешидзе Давидом Александровичем, заведующим лабораторией патологии клетки при федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына», утвержденным директором федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» профессором, заслуженным деятелем науки, доктором медицинских наук Михалевой Людмилой Михайловной, указано, что диссертационная работа Пазиненко Ксении Андреевны на тему «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – «клеточная биология», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством профессора, доктора медицинских наук Чучковой Натальи Николаевны, в которой содержится решение актуальной научной проблемы. В данной работе

получены новые данные о морфофункциональном состоянии печени при умеренной гипергомоцистеинемии, которые углубляют представления о постнатальном гистогенезе клеточных популяций печени в условиях данной патологии. Методом механоактивации получены и апробированы препараты оротовой кислоты, содержащие различные таутомерные формы оротат-аниона, что дополняет и расширяет представление о влиянии измененного структурного состояния вещества на клетки и организм в целом. Практическая значимость диссертации заключается в возможности применения модифицированного препарата гидрокси-формы оротовой кислоты в связи с его более активным биологическим действием.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, содержанию и оформлению работа Пазиненко Ксении Андреевны в полной мере соответствует требованиям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленных п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №75 от 26.05.2020г., №1539 от 11.09.2021г.), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а диссертант заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.22 – «клеточная биология».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой компетентностью и опытом исследований в соответствующей области.

Соискатель имеет 38 печатных работ, из которых 20 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве

науки и высшего образования Российской Федерации, одно рационализаторское предложение.

Публикации Пазиненко К.А. посвящены вопросам изучения особенностей реактивных изменений и морфофункциональной организации клеточных популяций печени и других органов в условиях повышенного содержания гомоцистеина, нарушения органной микроциркуляции, а также возможности лекарственной коррекции этих изменений.

Общий объем публикаций составил 7 печатных листов и содержит 85%, авторского вклада. Оригинальность диссертационной работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 96,99% .

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Тукмачева (Пазиненко) К.А. Влияние избыточного поступления метионина на белоксинтезирующую функцию гепатоцитов / К.А. Тукмачева // Морфология. – 2019. – Т. 155. – № 2. – С. 283.
2. Тукмачева (Пазиненко) К.А. Морфофункциональная характеристика тимуса при введении таутомеров оротата магния / Н.Н. Чучкова, К.А. Тукмачева, О.М. Канунникова, Н.В. Кормилина // Морфология. – 2019. – Т. 155. – № 2. – С. 317-318.
3. Пазиненко К.А. Таутомерные формы магния оротата в коррекции магниевого дефицита и липидного статуса у магнидефицитных животных / Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина, Н.В. Кормилина, К.А. Пазиненко, О.М. Канунникова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 2(39). – С. 49-55. – DOI 10.34687/2219-8202.
4. Пазиненко К.А. Морфофункциональная характеристика печени крыс при длительном введении метионина / К.А. Пазиненко, Н.Н. Чучкова, К.Э. Пантелеев, О.А. Пазиненко // Морфология. – 2020. – Т. 157. – № 2-3. – С. 162-163.
5. Пазиненко К.А. Влияние экспериментальной гипергомоцистеинемии на экспрессию аргирофильных белков в клетках / М.В. Сметанина, К.А. Пазиненко, Н.Н. Чучкова, Н.В. Кормилина // Морфология. – 2020. – Т. 157. – № 2-3. – С. 196.

6. Пазиненко К.А. Ядерно-ядрышковые взаимоотношения и нуклеолярный стресс в гепатоцитах при гипергомоцистеинемии / Н.Н. Чучкова, К.А. Пазиненко, М.В. Сметанина, Н.В. Кормилина // Гены и Клетки. – 2021. – Т. 16. – № 1. – С. 37-42. – DOI 10.23868/202104005
7. Пазиненко К.А. Механомодифицированная форма оротовой кислоты в коррекции гепатопатии, вызванной гипергомоцистеинемией / К.А. Пазиненко, М.В. Сметанина, Н.Н. Чучкова, О.М. Канунникова, Н.В. Кормилина // Молекулярная медицина. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 35-40. – DOI 10.29296/24999490-2021-01-05.
8. Пазиненко К.А. Кровеносное микроциркуляторное русло печени при гипергомоцистеинемии и введении таутомерных форм оротовой кислоты / Н. Н. Чучкова, К. А. Пазиненко, М. В. Сметанина, О.А. Пазиненко, К.Э. Пантелеев, В.М. Чучков, Н.В. Кормилина, О.М. Канунникова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 55-61. – DOI 10.18499/2225-7357-2021-10-2-55-61.
9. Пазиненко К.А. Характеристика таутомерных форм оротата калия, полученных методом механоактивации / Н.Н. Чучкова, О.М. Канунникова, К.А. Пазиненко, М.В. Сметанина, О.В. Карбань, О.Л. Полякова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 52-56.
10. Пазиненко К.А. Динамика биохимических и цитологических показателей крови крыс при моделировании хронической алиментарной метионин-обусловленной гомоцистеинемии / К.А. Пазиненко, Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина, О.А., Пазиненко, К.Э. Пантелеев, Г.В. Иванов, Н.В. Кормилина // Биомедицина. – 2021. – т. 17, № 2. – №2. – С. 46-57.
11. Pazinenko K.A. Morphofunctional characterization of rat thymus mast cells after administration of magnesium orotate mechanically activated forms / N.N. Chuchkova, M.V. Smetanina, A.E. Shklyayev, K.A. Pazinenko, N.V. Kormilina, O.M. Kanunnikova // RUDN Journal of Medicine. – 2021. – V. 25. – № 3. – P. 248-255. – DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-248-255.
12. Пазиненко К.А. Противовоспалительный эффект таутомеров оротат-аниона в коррекции лекарственно-обусловленного гепатита у крыс / К.А. Пазиненко, Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина // Журнал медико-биологических исследований. – 2021. – т. 9, №4. – С. С.366-373.

На автореферат отзывы поступили от:

**Вихаревой Ларисы Владимировны** – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности и научной новизны диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации обоснованы, отражают результаты исследования. В работе содержится решение актуальной научной задачи – установлены морфогенетические особенности клеточных популяций и микрогемодиализаторного русла печени крыс в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и при введении таутомеров оротовой кислоты. Работа по актуальности, степени обоснованности научных положений и выводом, достоверности и новизне результатов, их значимости для науки и практики, полноте опубликованных материалов соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

**Баковецкой Ольги Викторовны** – доктора биологических наук, профессора, заведующей кафедрой биологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности и научной новизны исследования. Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методик, полученные данные были подвергнуты статистической обработке с помощью компьютерных программ. Работа отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

**Черенкова Ивана Анатольевича** – кандидата биологических наук, доцента кафедры физиологии, клеточной биологии и биотехнологии, зам. директора по научной работе института естественных наук федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Удмуртский государственный университет». Отзыв на автореферат содержит оценку важности изучаемой проблемы, научной новизны и практической значимости представленного исследования. Особым достоинством работы отмечен междисциплинарный подход к исследованию, который включает подробный физико-химический анализ процессов получения и структурной организации механоактивированных соединений и изучение их биологических эффектов *in vivo*. Диссертационная работа по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

**Диссертационный совет** отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- отмечено влияние умеренной гипергомоцистеинемии на перестройки клеточных популяций печени крыс и ее микрососудистого кровеносного русла;
- выявлено увеличение содержания в крови ферментов печени, билирубина, триглицеридов, воспалительные изменения в крови (лейко- и моноцитоз), снижение количества эритроцитов и гемоглобина, тромбоцитоз при умеренной форме гипергомоцистеинемии;
- установлено снижение объема функциональной паренхимы печени, дистрофические изменения клеток, изменение ядерно-ядрышковых взаимоотношений и формирование нуклеолярного стресса; увеличение количества Ki-67-положительных клеток и повышение коэффициента



пролиферации; повышение количества и экспрессивности свечения звездчатых макрофагов CD-68+, клеток Ито; дилатация сосудов кровеносного микроциркуляторного русла печени;

- установлены противовоспалительный и антитромбоцитарный эффекты, цитопротекторное, антифибротическое и ангиопротективное действия таутомеров оротовой кислоты, выявлен наиболее эффективный таутомер оротовой кислоты – гидроксиформа оротат-аниона, который был получен методом механоактивации.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в работе Пазиненко К.А. получены новые данные, отражающие морфофункциональное состояние печени при умеренной форме гипергомоцистеинемии, которые углубляют представления о постнатальном гистогенезе клеточных популяций печени в условиях данной патологии. Методом механоактивации получены и апробированы препараты оротовой кислоты, содержащие различные таутомерные формы оротат-аниона, что дополняет и расширяет представления о влиянии измененного структурного состояния вещества на клетки и организм в целом. Доказано преимущество механомодифицированной гидроксиформы препарата оротовой кислоты перед его таутомерными оксо- и дигидроксиформами.

– применительно к проблематике диссертации эффективно и результативно использовано комплексное гистологическое исследование с использованием рутинных способов окраски (гематоксилином и эозином, метиленовая синь), гистохимических методов (окраска по Ван Гизон, азотнокислым серебром), иммуногистохимических методов окрашивания ткани для оценки клеточных популяций печени, а также цитологический и биохимический анализ крови. При аттестации образцов оротовой кислоты после механоактивации использовали метод атомно-силовой микроскопии, благодаря которому определяли размер и форму частиц порошка; рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия использовалась для определения формы таутомера на

основании анализа состава функциональных групп; определяли растворимость и скорость растворения таутомеров в воде и октаноле.

Результаты научного исследования Пазиненко К.А. используются в процессе обучения студентов на кафедрах гистологии, эмбриологии и цитологии, нормальной физиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России; в ФГБОУ ВО УдГУ у обучающихся в магистратуре по направлению «Биология клетки» по предмету «Цитопатология». Оформлено рацпредложение «Способ моделирования умеренной формы гипергомоцистеинемии» (№ 01.21 от 17 февраля 2021 г.).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– работа закладывает основу для возможного практического использования (после клинической апробации) модифицированного препарата гидроксиформы оротовой кислоты в связи с его более активным эффектом действия на организм для, например, снижения дозы лекарства и/или длительности курса его применения.

– результаты работы показывают возможность применения технологии механоактивации для обработки лекарств с целью повышения дисперсности препаратов без изменения химического состава, получения препаратов с максимально высокой биологической активностью.

Оценка достоверности результатов исследования проведена на высоком методическом уровне; достоверность результатов обоснованы обработкой достаточного объема материала; выводы работы научно обоснованы и вытекают из полученных результатов.

При подготовке диссертации применялись современные методы исследования и статистической обработки данных, что позволило решить поставленные задачи в полной мере.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии соискателя на всех этапах исследования. Лично автором произведен анализ

литературы по данной теме, разработан дизайн исследования, проведена подготовка гистологических срезов и их окрашивание, в том числе иммуногистохимическая окраска препаратов, их микроскопирование, морфометрическая обработка результатов, подготовка и аттестация образцов оротат-анионов и исследование их физико-химических и биологических свойств, анализ и интерпретация полученных результатов, в том числе лабораторных и инструментальных методов обследования. Статистическая обработка полученных данных выполнена лично автором.

Автор лично участвовал в апробации результатов исследования на многочисленных научно-практических конгрессах и конференциях. Диссертантом лично проведена подготовка и публикация статей по теме диссертации и подготовлена рукопись диссертации.

Диссертационный Совет пришёл к выводу, что диссертация Пазиненко Ксении Андреевны «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона» полностью соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемые для кандидатских диссертаций п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №75 от 26.05.2020г., №1539 от 11.09.2021г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 23 марта 2022 года Диссертационный Совет 21.2.058.02 принял решение присудить Пазиненко Ксении Андреевне ученую степень

кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – «клеточная биология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет 21.2.058.02 в количестве 17 человек, из которых докторов наук по специальности 1.5.22 – «клеточная биология» – 10 человек, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав диссертационного совета проголосовали: за присуждение ученой степени – 16 человек, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Мишнев Олего Дмитриевич

Заместитель председателя  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Глинкина Валерия Владимировна



25.03.2022г.