

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента Российской академии наук, заведующего кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации Банина Виктора Васильевича на диссертацию Пазиненко Ксении Андреевны «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология

Актуальность темы исследования. Диссертация К.А. Пазиненко посвящена поиску и решению возможности коррекции изменений при атерогенезе. Актуальность данной работы не вызывает сомнения, поскольку современными исследованиями показано, что гипергомоцистеинемия – это мощный и независимый индуктор развития атеросклероза, а повышенный уровень гомоцистеина, в свою очередь, является критическим фактором для развития неалкогольной жировой болезни печени. Следовательно, изучение морфогенетических особенностей основных клеточных популяций на модели гипергомоцистеинемии, возможность коррекции этих изменений и их оценка, является актуальным как с точки зрения фундаментальных, так и прикладных аспектов. Рецензируемая работа представляет собой решение ряда фундаментальных и практических вопросов этого направления.

Целью исследования было установление морфогенетических особенностей клеточных популяций и микроциркуляторного русла печени крыс в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и при введении таутомеров оротовой кислоты.

Задачи исследования в полной мере отражают цель и последовательное отражение этапов исследования.

Научная новизна В работе, во-первых, показаны гистогенетические изменения ткани печени в условиях формируемой гипергомоцистеинемии. Важно, что автором самостоятельно разработана модель умеренной гипергомоцистеинемии, обусловленной алиментарной хронической нагрузкой метионином, что подтверждено рационализаторским предложением. Во-вторых, при умеренной гипергомоцистеинемии в динамике изучено влияние оротат-аниона на основные клеточные популяции

печени, ее микроциркуляторное русло, а также на показатели крови животных. В-третьих, впервые методом механоактивации в шаровой планетарной мельнице получены в твердотельном варианте три таутомерных формы оротат-аниона (гидрокси-, дигидрокси- и оксо-) и проведено исследование их ряда физико-химических свойств. Последовательными сравнительными исследованиями влияния таутомеров на организм экспериментальных животных с умеренной формой гипергомоцистеинемии автором доказана преимущественная биологическая активность гидрокси-формы оротата.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Данные, использованные в диссертационной работе уникальны. В эксперимент К.А. Пазиненко было включено 149 экспериментальных крыс, включающих группы интактных животных, животных с гипергомоцистеинемией и 3 группы животных с использованием трех таутомерных форм оротовой кислоты. Исследование выполнено на высоком методическом уровне и включает биохимические, гистологические и иммуногистохимические методы исследования при работе с гистологическим материалом. Для получения оротат-анионов и анализу полученных порошков автором был освоен ряд методик по механоактивации препарата, атомно-силовой микроскопии, анализу растворимости и скорости растворения препаратов в воде и октанолу. В работе К.А. Пазиненко использовала адекватные методики статистического анализа, такие как статистический анализ по Стьюденту, Тьюки-тест, ANOVA и MANOVA. Перечисленное позволяет сделать заключение о высокой репрезентативности результатов и выводов диссертации. Язык диссертационной работы очень грамотный, четко реализованы все задачи, намеченные исполнителем и его научным руководителем.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Полученные данные углубляют представления о динамике постнатального гистогенеза печени не только в условиях повышенного уровня гомоцистеина, но также их регенеративные возможности после коррекции различными формами таутомеров. Кроме того, получение и анализ таутомеров позволяют рассматривать работу К.А. Пазиненко с точки зрения значимой проблемы в биологии – выявления взаимосвязи «структура вещества – биологические свойства». Полученные методом механоактивации

таутомеры оротовой кислоты и их апробация на животных, показали их различное влияние на печень и организм в целом. Результаты доказывают возможность применения технологии механоактивации для модификации указанного вещества с усилением его биологической активности.

Работа К.А. Пазиненко многогранна: сложный эксперимент, много факторов влияния на организм, получен значительный объем результатов (морфологических, биохимических, иммуногистохимических, физико-химических), показана сложность механизмов их действия и точек приложения. Весь этот объем информации тщательно обработан К.А. Пазиненко, хорошо документирован в виде таблиц, схем и рисунков. По результатам исследования проведено серьезное обсуждение, опубликовано 18 печатных работ, включая 12 публикаций в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, сделано 12 сообщений на конференциях разного ранга.

Содержание и оформление диссертации. Диссертация изложена на 187 страницах. И состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов, расшифровка аббревиатур и сокращений, списка использованной литературы. Работа содержит 22 таблицы, 66 рисунков. Библиографический перечень включает 279 литературных источника, включающих 49 российских изданий и 230 зарубежных.

В главе «Введение» представлены актуальность и степень разработанности темы, научная новизна, цель и задачи исследования, методология и методы исследования, теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования в практику, степень достоверности, апробация работы, основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» приведены данные о состоянии изученности проблемы, проработана литература зарубежных и отечественных авторов за последние 20 лет, основной массив данных научных исследований представлен глубиной проработки источников за последние 5 лет. Рассмотрена структурная организация печени в онтогенетическом и видовом аспектах, показаны механизмы и варианты развития гипергомоцистеинемии и влиянии ее на состояние печени; описаны данные по механоактивации веществ, в том числе лекарственных препаратов и оротовой кислоты.

Глава «Материалы и методы исследования» описывает схему проведения исследований, их методологию. При этом соискатель использовал как классические, так и современные методы исследования, участвовал в подготовке и анализе таутомеров оротовой кислоты.

В главе «Результаты исследований» автор привел данные о детальном количественном и качественном анализе некоторых биохимических и гематологических показателей, проведено исследование внутридольковой организации печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии. Затем рассмотрены особенности кристаллической структуры образцов оротата калия и влияние механоактивации на его химическое строение и физико-химические свойства его растворов. В заключительной главе собственных исследований автор рассмотрел влияние различных таутомерных форм оротовой кислоты на организм лабораторных животных на фоне умеренной гипергомоцистеинемии. Автором показано различное модулирующее влияние указанных соединений на клеточные популяции и организм лабораторных животных.

Выводы диссертации основаны на значительном по объему фактическом материале и логично вытекают из результатов, полученных лично автором.

Диссертационная работа имеет характер законченного исследования, все разделы четко и последовательно изложены. Поставленные перед началом исследования задачи успешно решены. Полученные данные объективны, построенные на их основе выводы обоснованы, статистическая обработка результатов подтверждает достоверность исследований.

Существенных замечаний по диссертации нет.

Заключение. Диссертационная работа К.А. Пазиненко «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона» представляет собой законченное самостоятельно проведенное исследование. Автором освоены методы, позволившие получить, систематизировать и сделать адекватные выводы. Все вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа Пазиненко Ксении Андреевны «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона» полностью соответствует пп. 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» и «Положения о присуждении ученых степеней», утверждёнными Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а

диссертант достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология.

Заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН
15 февраля 2022 г.

Банин В.В.

Подпись доктора медицинских наук В.В. Банина верна
Ученый секретарь ММСУ им. А.И.Евдокимова

Профессор

Ю.А.Васюк

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес 127473, субъект Российской Федерации, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Телефон (495) 609-67-00

Email msmsu@msmsu.ru

Сайт <https://www.msmsu.ru/>