

Отзыв

официального оппонента доктора биологических наук, профессора, заведующей кафедрой биологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Петровой Маргариты Борисовны 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

Работа Пазиненко К.А. посвящена изучению гистогенетических преобразований клеточных популяций печени экспериментальных животных в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и их модуляции под влиянием различных таутомеров оротовой кислоты, полученных методом механоактивации. Морфологическое исследование дополнено гематологическими и биохимическими анализами, что позволило полноценно проанализировать возникающие изменения в организме животных, как на фоне моделируемой патологии, так и в условиях её коррекции. Значение таких исследований связано с часто выявляемыми дисметаболическими нарушениями, признаки которых формируются при умеренной гипергомоцистеинемии, являющейся триггером для атеросклеротических поражений. Коррекция указанных, и иных нарушений паренхимы печени является весьма значимой задачей и по настоящее время.

Новизна полученных результатов заключается в системном подходе к решению поставленных задач, позволившем подробно изучить морфофункциональные изменения клеточной и тканевой организации печени

крыс на фоне умеренной гипергомоцистеинемии, обусловленной избыточным потреблением пищевого метионина. В частности, выявлено, что формируемая умеренная гипергомоцистеинемия у животных приводит к повреждению гепатоцитов, компенсируемое усилением пролиферативной активности. Одновременно происходит активация клеток Купфера и клеток Ито, что косвенно указывает на возможность активации хронических, в том числе аутоиммунных ответов. Показана выраженная органная реакция на состояние гипергомоцистеинемии, проявляемая в нарушении сосудистого микроциркуляторного русла печени.

Полученные впервые в твердотельном варианте таутомерные формы оротата калия (гидрокси- и дигидрокси-формы) и апробация их в эксперименте на животных для коррекции изменений, вызванных умеренной гипергомоцистеинемией, показали их различную эффективность. Автором установлено, что наиболее выраженным биологическим действием обладает гидрокси-форма оротовой кислоты, что объясняется рядом физико-химических свойств оротат-аниона, в частности наличием большего числа активных реакционных групп в его составе. Показано гепатопротекторное и противовоспалительное влияние препарата оротовой кислоты в сочетании с антитромботическим и антифиброгенным эффектами.

Практическая и теоретическая значимость работы

Полученные данные углубляют представления о динамике гистогенетических преобразований печени в условиях повышенного уровня гомоцистеина. Методом механоактивации получены и апробированы таутомеры оротовой кислоты, на которых показано их различное влияние на печень и организм в целом. Результаты показывают возможность применения технологии механоактивации для модификации лекарственных препаратов с целью выявления наиболее активных форм вещества, сопровождающихся повышением его биологической активности.

Апробация, внедрение и публикация основных положений результатов исследований

Результаты исследований апробированы в целом ряде всероссийских, региональных и зарубежных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 12 в журналах рекомендованных ВАК РФ, 1 статья в журнале Scopus. Оформлено 1 рацпредложение. Результаты используются на профильных предметах кафедр ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава РФ и ФГБОУ ВО УдГУ.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация изложена на 187 страницах по стандартной схеме. И состоит из введения, обзора литературы, материала и метода исследований, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов, списка использованной литературы. Список литературы содержит 279 литературных источников, включающих 49 изданий отечественных авторов и 230 зарубежных. Работа содержит 22 таблицы и 66 рисунков.

В главе «Введение» представлены актуальность темы, научная новизна, цель и задачи исследования, практическая значимость, апробация работы, основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» дан анализ современного состояния исследуемой проблемы, сопоставляются сведения, полученные авторами, по влиянию различных уровней гипергомоцистеинемии в постнатальном онтогенезе; описаны существующие модели формирования гипергомоцистеинемии, их достоинства и недостатки. Кроме того, рассмотрена структурная организация печени в онтогенетическом и видовом аспектах, описаны данные о влиянии оротовой кислоты на организм.

В главе «Материалы и методы исследования» автор описывает методы, которые были использованы при решении поставленных задач. Показаны применяемые цитологические, биохимические, гистологические и иммуногистохимические методы исследования на животных, а также использованные физико-химические методы для анализа структуры и свойств полученных оротат-анионов: атомно-силовая микроскопия, рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия и др.

В главе «Результаты собственных исследований» автором проанализированы данные биохимических проб печени и цитологических показателей крови, проведено подробное исследование клеточных популяций печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии. Отдельная глава посвящена получению препаратов оротовой кислоты методом механоактивации в шаровой планетарной мельнице, анализу химического состояния полученных препаратов, скорости растворения и растворимости в водной среде и в липидах. Далее, согласно методологии эксперимента, исследовано влияние различных таутомерных форм оротата калия на клеточные структуры печени крыс, состояние микроциркуляторного сосудистого русла печени, биохимические и цитологические показатели крови. Выявлены наиболее эффективные формы оротовой кислоты.

На основе результатов исследований соискатель выявила ряд новых фактов в отношении гистогенетических преобразований печени при коррекции умеренной гипергомоцистеинемии, позволивших предположить конкретные практические рекомендации в отношении использования препаратов.

Диссертационная работа представляет собой законченное исследование, которое имеет важное значение для фундаментальной медицины и биологии. Особо следует отметить высокий методический уровень автора и грамотный подход к построению эксперимента. Выводы достоверны, и являются логической реализацией цели работы и поставленных исследователем задач. Диссертация хорошо оформлена и

качественно проиллюстрирована. Исследование было проведено на большом количестве материала, поэтому полученные данные объективны, построенные на их основе выводы вполне обоснованы, а статистическая обработка данных различными методами подтверждает достоверность исследований.

Из несущественных и не влияющих на общую положительную оценку работы следует отметить некоторые погрешности технического оформления рукописи, в частности, некоторых таблиц. Указанные недочёты не влияют на общую положительную оценку, не снижают научной и практической значимости проведенного исследования и легко устранимы. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В процессе ознакомления с работой возник ряд вопросов к автору:

1) на чём основано утверждение, что содержание в крови крыс гомоцистеина $28,9 \pm 2,65$ мкмоль/л соответствует умеренной форме гипергомоцистеинемии? Как это согласуется со значениями этого же показателя у человека при умеренной форме гипергомоцистеинемии?

2) существуют ли кроме механоактивации другие технологии (способы) изменения биологической активности лекарственных препаратов?

Заключение

Таким образом, работа Пазиненко Ксении Андреевны на тему: «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона» является завершённой по поставленным целям и задачам квалификационной работой, открывающей новые факты и являющейся значимым научным достижением. Исследование отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и п.п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (вместе с «Положением о присуждении учёных степеней»), утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред.

от 11.09.2021), а диссертант Пазиненко Ксения Андреевна достойна присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология.

Заведующая кафедрой биологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор биологических наук, профессор



Петрова М.Б.

15.02.2022 г.

Подпись доктора биологических наук М.Б. Петровой заверяю

Учёный секретарь Учёного совета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент

Подпись удостоверяю
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Тверской ГМУ
Минздрава России

Шестакова В.Г.



Ученый секретарь (доцент В.Г. Шестакова)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России)



Адрес: 170100, Российская Федерация, Тверская область, г. Тверь, улица Советская, дом 4

Телефон +7 (4822)32-17-79

Email info@tvigma.ru

сайт <https://tvigma.ru>