

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пазиненко Ксении Андреевны на тему: «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология

Диссертационное исследование Пазиненко Ксении Андреевны посвящено достаточно актуальной теме последних лет изучению уровня гомоцистеина, являющегося маркером развития сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая является промежуточным продуктом в метаболизме метионина и цистеина. Превращение метионина в гомоцистеин путем трансметилирования происходит в печени. Отмечено, что повышенный уровень гомоцистеина является критическим фактором патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Это обуславливает необходимость и актуальность коррекции нарушенных функций печени при длительном состоянии ГГЦ. Имеющиеся на фармацевтическом рынке апробированные, хорошо зарекомендовавшие себя лекарственные препараты солей оротовой кислоты (ОК), оказывают широкий спектр воздействий на клеточный метаболизм в целом и клетки печени в частности, не всегда эффективны из-за, например, низкой растворимости и скорости растворения, малого объема абсорбции в желудочно-кишечном тракте, вида изомера (таутомера) оротат-аниона ОК, входящего в состав препарата.

Исходя из актуальности проблемы и ее недостаточной изученности, автором четко сформулирована цель исследования по установлению морфогенетических особенностей клеточных популяций и микрогемодиализаторного русла печени крыс в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и при введении таутомеров оротовой кислоты. Поставленные в работе задачи адекватны и полностью соответствуют цели исследования.

Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве материала. Для эксперимента были использованы крысы *Rattus norvegicus* Berk обоего пола массой 220 ± 20 г в количестве 149 штук. Оценку морфофункционального состояния печени при умеренной форме ГГЦ проводили с использованием гистологических и иммуногистохимических методов исследования; получение таутомеров оротат-аниона методом механоактивации с различной длительностью обработки оротовой кислоты, исследование ряда физико-химических свойств полученных препаратов с помощью спектроскопических методов исследования (сканирующая зондовая микроскопия, рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия), проведение оценки растворимости и скорости растворения в воде, липофильности в модели «октанол-вода». Анализ эффекта действия полученных препаратов, содержащих различные формы оротат-аниона на организм экспериментальных животных, проводился с помощью цито- и

биохимического анализов крови, гистологических, иммунофлуоресцентных и морфометрических методов исследования клеточных популяций печени и ее кровеносного микрососудистого русла на фоне умеренной ГГЦ. Все методы исследования, которые применил, автор позволили получить значимые, достоверные результаты и решить все поставленные задачи.

Оценивая результаты исследования, следует отметить, что автором впервые проведен комплексный анализ клеточных популяций на фоне умеренной ГГЦ. Установлено, что умеренная ГГЦ приводит к снижению объема популяции гепатоцитов, повышению пролиферативного индекса (на основании выявления Ki-67-клеток), активации звездчатых макрофагов (клеток Купфера) с фенотипом CD-68+, активации жиронакапливающих звездчатых клеток Ито. Впервые показано развитие феномена «ядрышкового стресса» при ГГЦ. Впервые выявлено, что реакция кровеносного микрососудистого русла печени при повышенном уровне гомоцистеина в крови представлена выраженной дилатацией сосудов печени. Получены препараты оротовой кислоты с преимущественным содержанием различных таутомерных форм оротат-аниона (гидрокси- и дигидрокси-формы) в твердотельном варианте. Показаны различия ряда физико-химических свойств препарата оротовой кислоты в зависимости от его таутомерной структуры. Установлено, что наиболее выраженное действие на организм оказывает гидрокси-форма оротовой кислоты, установлен ее значимый гепатопротекторный, противовоспалительный, антитромботический и антифиброгенный ответы. Доказано, что эффективность дигидрокси- и оксо-форм сопоставима и ниже, чем гидрокси-формы.

Сделанные автором выводы логичны, соответствуют цели и задачам исследования, в полной мере отражают полученные результаты и их обоснованность не вызывает сомнений.

Основные материалы исследования опубликованы автором в 18 печатных работ, включая 12 публикаций в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, из них 8 полнотекстовых статей, 1 статья в журнале Scopus и обсуждены на ряде научно-практических конференций.

Таким образом, исходя из знакомства с авторефератом можно сделать заключение, что диссертация Пазиненко Ксении Андреевны на тему: «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.22 Клеточная биология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи - установлены морфогенетические особенности клеточных популяций и микрогемодикуляторного русла печени крыс в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и при введении таутомеров оротовой кислоты. По своей актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности и новизне результатов, их значимости для науки и практики, полноте опубликованных материалов диссертация

Пазиненко Ксении Андреевны соответствует требованиям п. 9 - 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Пазиненко Ксения Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология.

Заведующий кафедрой анатомии человека,
топографической анатомии и оперативной
хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский
государственный медицинский университет»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
1.5.22 Клеточная биология
профессор



Вихарева Лариса Владимировна

Согласна на обработку моих персональных данных.

Адрес: г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Телефон: 8 (3452) 20-21-97

E-mail: tgmu@tyumsmu.ru

«28» февраля 2022 г.

