

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.П. АВЦЫНА»

(ФГБНУ НИИМЧ им. ак. А.П. Авцына)

117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел/факс 8 (499) 120-80-65 – директор; 8 (499) 120-43-03 – зам. директора по научной работе  
8 (499) 120-95-86 – зам. директора по общим вопросам; 8 (499) 120-94-79 – руководитель финансового и  
имущественного направления; 8 (499) 120-44-08 – бухгалтерия; 8(499) 129-51-01 – отдел кадров  
e-mail: [morfolhum@mail.ru](mailto:morfolhum@mail.ru); [www.morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru)

Р/сч.40501810845252000079 БИК 044525988; ГУ Банка России по ЦФО//УФК по г. Москве;  
Л/сч. 20736Ц36910; Номер казначейского счета 032146430000000017300; БИК ТОФК 004525988;  
Номер единого казначейского счета 40102810545370000003; ИНН 7727038641/ КПП 772701001

Исх. № 01/40

«14» сентября 2022г.

УТВЕРЖДАЮ  
Директор ФГБНУ НИИМЧ им. ак. А.П. Авцына  
д-м.н., профессор  
Михалева Л.М.  
«14» сентября 2022 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
О НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ**

диссертационной работы Пазиненко Ксении Андреевны «Постнатальный  
гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции  
таутомерами оротат-аниона», представленной к защите в Диссертационный  
Совет 21.2.058.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. И.И. Пирогова Минздрава  
России на соискание ученой степени кандидата биологических наук по  
специальности 1.5.22 – Клеточная биология

**Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа К.А. Пазиненко посвящена актуальной теме  
фундаментальной медицины – изучению постнатального гистогенеза печени в  
условиях умеренной гипергомоцистеинемии, а так же возможным вариантам

коррекции данного этого состояния. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что повышенный уровень гомоцистеина является критическим фактором развития неалкогольной жировой болезни печени. В связи с этим изучение морфологических изменений печени при гипергомоцистеинемии и коррекция нарушенных функций является актуальной задачей. Актуальным является поиск лекарственных средств для профилактики подобных состояний. В данной работе исследовалось влияние различных таутомерных форм оротовой кислоты, предположительно обладающих различной терапевтической эффективностью, которые были получены методом механоактивации, на особенности клеточных популяций и микрогемодиализаторного русла печени крыс в условиях умеренной гипергомоцистеинемии.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В представленной работе, был проведен комплексный анализ клеточных популяций печени на фоне умеренной гипергомоцистеинемии. Автором установлено, что данное состояние приводит к снижению объема популяции гепатоцитов, повышению пролиферативного индекса, активации звездчатых макрофагов с фенотипом CD-68+, активации жиронакапливающих звездчатых клеток Ито. Примечательно, что в работе, впервые был описан феномен «ядрышкового стресса» при умеренной форме гипергомоцистеинемии.

При выполнении диссертационной работы впервые были получены таутомерные формы оротовой кислоты методом механоактивации, показаны различия физико-химических свойств таутомеров и их разная биологическая активность. Было установлено, что наиболее выраженное действие на организм оказывает гидроксид-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 оротовой кислоты.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные результаты имеют теоретическое значение, поскольку представляют новые данные о морфофункциональном состоянии печени при умеренной гипергомоцистеинемии, углубляют представления о постнатальном гистогенезе клеточных популяций печени в условиях патологии, обусловленной повышенным уровнем гомоцистеина на организм. 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 гидрокси-формы препарата оротовой кислоты перед его таутомерными оксо- и дигидрокси-формами. Практическая значимость диссертации заключается в возможности применения модифицированного препарата гидрокси-формы оротовой кислоты в связи с его более активным биологическим действием 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.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов обеспечивается стандартизацией методик и протоколов, сопровождением экспериментов техническими и биологическими повторами и контролями, а также статистической обработкой результатов. Диссертационная работа выполнена с помощью традиционных и современных методов исследования. Высокий методический уровень, детальный количественный анализ данных, корректная статистическая обработка цифровых показателей, высокий уровень публикаций автора позволяют считать основные положения и выводы диссертационной работы достоверными и научно обоснованными.

Диссертационная работа изложена на 187 страницах печатного текста, содержит 22 таблицы и 66 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, представлено три главы результатов собственных исследований, обсуждения, полученных результатов, заключения, выводов, списка литературы.

По итогам работы опубликовано 18 публикаций, из которых 12 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 статья опубликованы в журнале, индексируемом БД Scopus, зарегистрировано 1 рационализаторское предложение. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Результаты диссертационного исследования представляют интерес для эмбриологов, гистологов, цитологов, физиологов, медицинских специалистов соответствующего профиля деятельности, могут быть включены

соответствующие учебные курсы биологических и медицинских специальностей высших образовательных учреждений

**Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы,  
репрезентативность материала**

Личный вклад автора заключался в написании обзора и анализа литературы, планировании и проведение эксперимента, систематизации и интерпретации полученного массива результатов, а также подготовке публикаций.

**Заключение**

Диссертационная работа Пазиненко Ксении Андреевны «Постнатальный гистогенез печени в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и коррекции таутомерами оротат-аниона» является законченной научно-квалификационной работой, в которой изучена важная научная задача – установлены морфогенетических особенностей клеточных популяций и микрогемоциркуляторного русла печени крыс в условиях умеренной гипергомоцистеинемии и при воздействии на организм млекопитающего таутомеров оротовой кислоты. Результаты полученного исследования имеют важное значение для клеточной биологии, цитологии и патофизиологии.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости полученных результатов работа Пазиненко Ксении Андреевны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Пазиненко К.А. заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв обсужден и утвержден на конференции лаборатории патологии клетки Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» (протокол № 3 от 10 февраля 2022 года).

Кандидат биологических наук

по специальности 03.00.13. – физиология, 16.00.02 – патология, онкология и морфология животных

заведующий лабораторией патологии клетки

ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына»

117418, г.Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Телефон: +7(499)1204303

Электронная почта: morfolhum@mail.ru



Арешидзе Давид Александрович

Подпись к.б.н. Арешидзе Д.А. заверяю.

Начальник отдела кадров

ФГБНУ «Научно-исследовательский

институт морфологии человека

имени академика А.П. Авцына»



М.С. Кравченко