

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук

(1.5.22 Клеточная биология), профессора,

Затолюкиной Марии Алексеевны

на диссертацию Дворяшиной Ирины Александровны

«Морфофункциональная характеристика клеток печени крыс на этапах онтогенеза и при репаративной регенерации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Актуальность темы

Диссертация Дворяшиной Ирины Александровны посвящена проблеме морфофункциональных преобразований клеточных популяций печени экспериментальных животных на этапах онтогенеза и при репаративной регенерации после длительного повреждения четыреххлористым углеродом на фоне умеренной алкоголизации животных. Актуальность данной проблемы обусловлена увеличением количества патологий печени среди населения которые, несмотря на значительное количество исследований, проведенных в последние годы, относятся к числу процессов с высоким числом летальных исходов. Патологии печени встречаются по миру вне зависимости от региона и занимают лидирующие позиции среди причин смерти у пациентов. Широкое распространение данных патологий связан с ростом промышленных токсинов, лекарственного повреждения печени и высокими цифрами приема алкоголя. Высокий показатель смертности обусловлен недостатком действенных методов лечения и профилактики токсических повреждений печени, а также прогрессированием фиброза и цирроза. Это подчеркивает актуальность изучения регенерации печени как ключевого направления для улучшения диагностики, профилактики и лечения заболеваний этого органа.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки

Работа Дворяшиной И.А. выполнена в соответствии с темой научной работы кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: «Морфофункциональная характеристика мезенхимальных клеток печени крыс на этапах онтогенеза и при репаративной регенерации» и имеет регистрационный номер НИОКТР: 121060900084-5.

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

Обоснованность изложенных в диссертационной работе научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений и подтверждена адекватными способами достижения поставленной цели и логичном решении сформулированных задач, последовательным планированием этапов исследования, грамотным методологическим подходом к исследованию, достаточным объемом изучаемого материала. Применяемый диссертантом комплексный методический подход, включающий классические гистологические методы исследования и методы иммуногистохимии, молекулярной биологии современны и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автор использовал адекватные методы статистического анализа фактического материала, а именно оценивалась нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и post-hoc теста Тьюки. Выводы логично и закономерно вытекают из содержания работы.

Основные положения диссертации отражены 16 научных работ, из них 7 в журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из них 1 статья в журнале, индексируемом Scopus, а также доложены и обсуждены на 11 Всероссийских научно-практических конференциях. Диссертация написана в традиционном

стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов.

Основные положения научной работы, выводы и научные положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и поставленным задачам, веско аргументированы, обоснованы и достоверно отражают суть выполненного исследования.

Достоверность и новизна полученных результатов

Достаточный объем исследований, корректная статистическая обработка и тщательный анализ данных доказывает достоверность и научную новизну полученных результатов.

В диссертации И. А. Дворяшиной проведен анализ гепатогенеза в онтогенезе, впервые показывающий стабилизацию уровня экспрессии виментина в печеночных долях на новорожденном этапе у крыс, с выраженным пиком на 10 сутки эмбрионального развития. Автор углубленно изучил взаимодействие между развивающимися печеночными клетками, определил временные рамки и последовательность событий их дифференциации.

В рамках проведенного исследования выявлено, что в процессе регенерации печени крыс наблюдается уменьшение фиброза на фоне изменений уровня экспрессии маркеров виментина, α -SMA, ЦК-18 и c-Met, что подтверждает наличие сильной прямой корреляционной связи между удельной площадью соединительной ткани и уровнем данных маркеров. Также обнаружена прямая корреляция между уровнем экспрессии виментина и рецептором фактора роста гепатоцитов (c-Met), уровни которых возрастают еще до устранения поражающего воздействия на печень, что подчеркивает раннюю активацию механизмов восстановления, в том числе по HGF/c-Met пути.

Наконец, в работе впервые установлена сильная прямая корреляционная зависимость между динамикой удельной площади виментин-позитивного материала на этапах развития печени и её репаративной регенерации после

химически индуцированного повреждения, что демонстрирует активацию паттернов эмбрионального развития в процессе восстановления печени.

Результаты, полученные автором, можно рассматривать как достоверные и значимые, а на основании представленного объёма морфометрических данных можно говорить о репрезентативности исследования и возможности экстраполяции результатов на генеральную совокупность.

Практическая и теоретическая значимость работы

Диссертационное исследование И. А. Дворяшиной по своей направленности и содержанию является фундаментальным исследованием, результаты исследования существенно уточняют данные о динамике клеточных преобразований печени в условиях репаративной регенерации после химического повреждения и на этапах онтогенеза. Выявленные в работе особенности экспрессии различных биомаркеров открывают новые перспективы для поиска и дальнейшего изучения веществ, обладающих гепатопротекторной активностью при лечении и профилактики изменений печени после химического повреждения. Результаты морфометрического и иммуногистохимического исследований могут быть использованы при разработке способов фармакологической коррекции патологии печени.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа Дворяшиной Ирины Александровны имеет завершенный характер, отличается логичной структурой, последовательностью изложения материала и обоснованностью сделанных выводов. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц, 52 рисунка, указатель использованной литературы содержит 259 источников, из которых 12 отечественных и 247 зарубежных изданий.

Во введении чётко сформулированы актуальность выбранной темы, степень её разработанности, цели и задачи исследования, научная новизна,

теоретическая и практическая значимость, а также основные положения, выносимые на защиту. Эти аспекты полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям.

Глава 1 (Обзор литературы) посвящена анализу современных данных по морфофункциональной характеристике клеток печени, особенностям их адаптации и регенерации в условиях повреждений. Автор подробно рассматривает процессы клеточной дифференцировки, механизмы репаративной регенерации печени, а также анализирует существующие подходы к моделированию токсического повреждения органа. Проведен обстоятельный анализ литературных данных, включая современные методы диагностики, иммуногистохимии и молекулярно-биологических исследований. В результате выявлены пробелы в существующих исследованиях, что обосновывает необходимость проведённого исследования.

Глава 2 (Материалы и методы исследования) подробно описывает используемые методы и объекты исследования. Автор применил современные экспериментальные подходы, включая гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические методы, двойное иммунофлуоресцентное окрашивание и вестерн-блоттинг. Приведены описания экспериментальных моделей и условий проведения исследований. Подходы к статистической обработке данных также подробно описаны, что обеспечивает достоверность полученных результатов.

Глава 3 (Результаты собственных исследований) посвящена изучению процессов репаративной регенерации печени на фоне химически индуцированного фиброза у крыс. Автор подробно анализирует морфофункциональные изменения клеток печени в различных условиях и на этапах онтогенеза, с акцентом на ключевые маркеры клеточной адаптации и восстановления (виментин, цитокератин-18, α -SMA, c-Met). Полученные результаты новы и значимы для понимания механизмов клеточной пластичности и адаптации печени.

Глава 4 (Обсуждение полученных результатов) посвящена обсуждению полученных экспериментальных данных в контексте

современных научных представлений о механизмах регенерации и адаптации клеток печени. Автор детально анализирует результаты собственных исследований, проводя их сопоставление с ранее опубликованными данными отечественных и зарубежных авторов.

Заключение содержит обобщение полученных результатов, указание на их практическое значение и определение перспектив дальнейших исследований в данной области. Выводы, сделанные автором, логично вытекают из представленного материала и убедительно аргументированы.

Практические рекомендации основаны на результатах работы и содержат конкретные предложения по использованию разработанных методов и выводов для моделирования повреждений печени, улучшения диагностики и разработки новых подходов к профилактике и диагностики токсических поражений органа.

Вместе с тем, в порядке дискуссии представляется необходимым обсудить следующие вопросы:

Ваша модель базируется на использовании четыреххлористого углерода. Как вы считаете, возможно ли воспроизведение аналогичных механизмов регенерации с использованием других индукторов повреждения, например, этанола или ацетаминофена?

**Заключение о соответствии диссертационной работы
установленным критериям «Положения о присуждении ученых
степеней»**

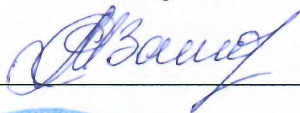
Таким образом, диссертационная работа Дворяшиной Ирины Александровны на тему: «Морфофункциональная характеристика клеток печени крыс на этапах онтогенеза и при репаративной регенерации», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, выполненная под руководством к.м.н., доцента, заведующего кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Загребина Валерия Леонидовича, является завершенной научно-квалификационной работой, в рамках которой

решена актуальная научная задача по выявлению морфофункциональных характеристик клеток печени на этапах онтогенеза и при репаративной регенерации печени в эксперименте, что имеет большое значения для клеточной биологии.

Диссертация Дворяшиной Ирины Александровны полностью соответствует требованиям пп.9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 2013 г. ((в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 № 75, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 23.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, 25 01.2024 № 62, 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Дворяшина Ирина Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

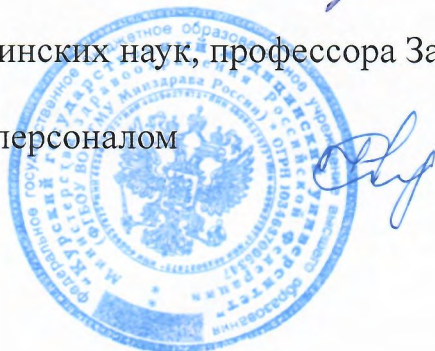
Официальный оппонент, доктор медицинских наук
(1.5.22. Клеточная биология,
профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
305041, Российская Федерация, Курская область,
г. Курск, ул. К. Маркса, д.3.
Тел +7(4712)58-13-72 email ZatolokinaMA@kursksmu.net

Затолокина Мария Алексеевна



Подпись доктора медицинских наук, профессора Затолокиной М.А. заверяю.

Начальник управления персоналом
и кадровой работы
03.04.2025г.



Н.Н. Сорокина

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Дворяшиной Ирины Александровны на тему «Морфофункциональная характеристика клеток печени крыс на этапах онтогенеза и при репаративной регенерации» на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки)

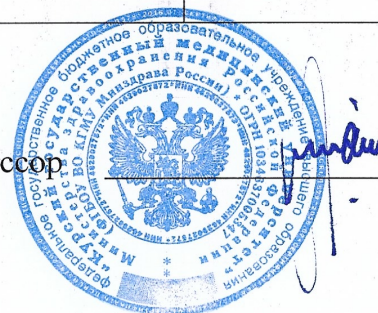
Фамилия, Имя, Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность, email, телефон (служебный)	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которому защищена диссертация - в соответствии с номенклатурой 2021г.)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы (за последние 5 лет не более 15 публикаций)
Затолокина Мария Алексеевна	1976, РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства	Д.м.н. (1.5.22. Клеточная биология)	профессор	1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки)	<p>1. Реакция слизистой оболочки полости рта на повреждение и ее регенерация в условиях цитостатической терапии / Леонтьева И.В., Павлова Т.В., Кулаева В.В., Исеева Е.А., Затолокина М.А., Каплин А.Н., Леонтьева А.А.// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 99-103.</p> <p>2. Динамика клеточного</p>

		<p>здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, 305041, Курская область, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии</p> <p>Тел: +7(4712)58-13-72</p> <p>Email: ZatolokinaMA@ku rsksmu.net</p>			<p>компонента соединительнотканной капсулы при имплантации суперлегкого полипропилен-поливинилиденфторидного эндопротеза (экспериментальное исследование) / Б. С. Суковатых, П. М. Назаренко, М. А. Затолокина [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 52-57.</p> <p>3. Connective tissue dysplasia as a predictor of premature skin aging / Potekaev N.N., Borzykh O.B., Karpova E.L., Petrova M.M., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Zatolokina M.A., Demina O.M. // Russian Open Medical Journal. – 2023. – Vol. 12, No. 4. – P. 409.</p> <p>4. Сравнительная оценка реакции соединительной ткани на имплантаты для герниопластики с коллагенстимулирующим покрытием / И. В. Пономарева, А. В. Цуканов, М. А. Затолокина [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 1. –</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>С. 106-111.</p> <p>5. Изучение морфологической вариативности рельефа висцеральной поверхности печени / Е. С. Черноморцева, М. А. Затолокина, С. Э. Черноморцев, С. С. Кошелева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 159-163.</p> <p>6. Изучение спонтанного заживления кожной раны в условиях влажной среды / Е. С. Мишина, М. А. Затолокина, З. А. Воронцова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 12-15</p> <p>7. Морфофункциональное формирование кожи как органа в процессе онтогенеза / Е. С. Мишина, М. А. Затолокина, А. А. Теньков [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 4(76). – С. 131-135.</p> <p>8. Динамика формирования кожного покрова крысы при</p>
--	--	--	--	--	--

						переходе от внутриутробного к раннему постнатальному онтогенезу / Е. С. Мишина, М. А. Затолокина, Е. С. Затолокина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 4(76). – С. 77-80.
--	--	--	--	--	--	---

Проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



В.А. Липатов

«19» декабря 2024 г.