

О Т З Ы В

на автореферат диссертации «Молекулярные и клеточные механизмы регенерации печени после субтотальной резекции в эксперименте», представленной Ельчаниновым Андреем Владимировичем на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Печень играет чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности млекопитающих, включая человека, являясь своего рода химической лабораторией их тела. Она принимает активное участие в общем метаболизме углеводов, белков, липидов и многих других соединений. Не случайно, различные повреждения печени, возникшие в период эмбрионального развития или приобретенные в течение постнатальной жизни, часто приводят к тяжелым и даже летальным последствиям для организма.

Давно и хорошо известно, что печень обладает высоким регенераторным потенциалом. Классической моделью для изучения регенерации печени является частичная резекция печени с удалением примерно 2/3 ее массы. Значительно реже в фундаментальных исследованиях применяют субтотальную резекцию этого органа.

Изучению различных аспектов регенерации печени после ее повреждения посвящено огромное число работ, как в нашей стране, так и за рубежом. Тем не менее, целый ряд вопросов остаются еще нерешенными. В частности, неясна роль прогениторных клеток в регенераторном ответе печени. Кроме того, мало что известно о модулирующем влиянии других органов на течение и скорость регенерации печени. Исходя из вышесказанного, очевидно, что диссертационная работа А.В. Ельчанинова, посвященная выявлению молекулярных и клеточных механизмов регенерации печени после ее субтотальной резекции у крыс, несомненно, является актуальной.

Работа А.В. Ельчанинова проведена на большом количестве животных (около 200 крыс). В части экспериментов диссертант использовал клеточные культуры МСК, полученные из пупочного канатика крыс. В ходе своих экспериментов Андрей Владимирович применил большое число современных методов молекулярной и клеточной биологии, а также биохимические и гистологические методики, что, несомненно, является достоинством его работы.

Широкий охват изучаемой проблемы и большое число хорошо продуманных экспериментов позволили диссертанту получить целый ряд новых важных данных. Среди них особенно интересными мне показались данные о том, что основным механизмом регенерации печени крыс после субтотальной резекции является не активация резидентных прогениторных клеток, а пролиферация гепатоцитов уже присутствующих в ткани. Важным выводом работы А.В. Ельчанинова, на мой взгляд, является также то, что

субтотальная резекция печени приводит к активации макрофагов, которая проявляется в увеличении числа CD68⁺ клеток и усилении экспрессии в них генов цитокинов *il1b*, *il6*, *il10*. Интересным результатом работы, который, возможно, будет иметь практическое применение, является то, что трансплантация мультипотентных стромальных клеток в селезенку стимулирует регенерацию печени путем усиления энергетического метаболизма в гепатоцитах и их пролиферативной активности.

Несмотря на очень хорошее впечатление от работы А.В. Ельчанинова у меня, тем не менее, имеется несколько вопросов:

1) В самом начале автореферата на стр. 1, при обосновании актуальности работы, диссертант пишет: «Наиболее выраженной способностью к регенерации у млекопитающих обладает печень». Разве? А как же быть, например, с эпителием кишечника, кожи или костным мозгом, который непрерывно и быстро компенсирует убыль различных типов клеток в периферической крови?

2) В разделе «Материалы и методы» диссертант утверждает, что «Масса печени после субтотальной резекции может восстанавливаться не только за счет пролиферации гепатоцитов, но и за счет активации прогениторных клеток печени с последующей их дифференцировкой в направлении гепатоцитов, кроме того, может наблюдаться процесс трансдифференцировки гепатоцитов в направлении холангиоцитов». Данное утверждение, на мой взгляд, не совсем точное. Давно и хорошо известно (например, из работ В.Я. Бродского) о том, что полиплоидия и гипертрофия гепатоцитов, наряду с их пролиферацией, также играют существенную роль при регенерации печени после ЧГ.

3) В разделе «Изучение миграции, дифференцировки и элиминации трансплантированных МСК пупочного канатика при регенерации печени крыс после субтотальной резекции» диссертант пишет о том, что «Меченые МСК после трансплантации обнаруживали в селезенке во все сроки исследования». Может ли диссертант что-то сказать о том, какова была доля МСК, достигших целевого органа, от исходного количества введенных МСК? Потому что, если рассуждать о каком-то терапевтическом эффекте МСК, надо бы иметь данные о реальном количестве этих клеток в ткани-мишени.

Несмотря на все вышеприведенные замечания и вопросы, совершенно очевидно, что они не затрагивают сути диссертации А.В. Ельчанинова. По своему характеру они являются дискуссионными или уточняющими и никак не влияют на очень хорошее впечатление о работе.

Заключение.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Ельчанинова Андрея Владимировича соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 21 апреля 2016 г № 335), предъявляемым к диссертациям,

представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология.

Заведующий Лабораторией клеточной патологии
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт цитологии Российской академии наук

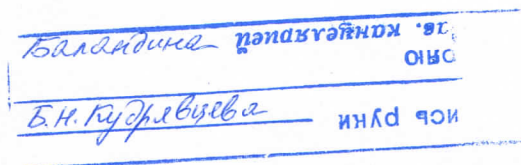
доктор биол. наук по специальности
03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология,
профессор



Кудрявцев Борис Николаевич

(г. Санкт-Петербург 194064 Тихорецкий пр., д.4 Институт цитологии РАН
т. 297-37-96; bn_kudryavtsev@mail.ru)

4 мая 2017 года



ЗАВЕРЯЮ
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ИНСТИТУТА ЦИТОЛОГИИ РАН, к.б.н.
ТЮРЯЕВА И.И.