

ОТЗЫВ

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

Актуальность. Регенерация тканей и органов является неотъемлемым свойством всех живых организмов. У млекопитающих наиболее выраженной способностью к регенерации обладает печень. Дезорганизация регенераторного процесса печени наблюдается у пациентов, у которых удалено 60-70% тканей печени в связи с ее раком или метастазами, что приводит к синдрому малого остатка печени. Выявлению причин нарушения регенерации печени в условиях малого остатка органа после субтотальной резекции посвящена рецензируемая работа.

Для выполнения работы автором было использован комплекс методов. На 196 лабораторных крысах линии Вистар была воспроизведена модель регенерации печени после субтотальной резекции – удалении 80% массы органа. Для решения поставленных задач автором наряду с традиционными (световая и флуоресцентная микроскопия, определение митотического индекса, гистологические, иммуногистохимические методы) использован широкий спектр современных (вестерн-блот, полимеразная цепная реакция в реальном времени, культивирование клеток млекопитающих, проточная цитофлуориметрия, иммуноферментный анализ) методов исследования. Статистическая обработка результатов проведена грамотно и на хорошем уровне.

Научная новизна работы. Впервые дана комплексная оценка молекулярных и клеточных механизмов регенерации печени крыс после субтотальной резекции органа. Показано, что нарушение регенерации печени связано с временным блоком митотического цикла гепатоцитов в течение 30 часов после резекции, причиной которого является низкое содержание факторов некроза опухолей TNF α и роста гепатоцитов HGF в

печени, что компенсаторно приводит к активации синтеза HGF в легких и почках. Временный митотический блок не приводит к повышению уровня апоптоза. Обнаружено, что после активации пролиферации наблюдается два пика митотической активности гепатоцитов: ранний - через 48-72 часа после субтотальной резекции, и поздний - через 7 суток, которым соответствует два периода повышения активности генов цитокинов и факторов роста, регулирующих пролиферацию гепатоцитов. Регенерация печени после субтотальной резекции носит органотипический характер. Основным механизмом регенерации печени является пролиферация гепатоцитов, активации резидентных прогениторных клеток не выявлено. При этом экспрессия транскрипционного фактора малодифференцированных клеток SOX9 в гепатоцитах необходима для поддержания длительной и масштабной пролиферации.

Автор отмечает, что субтотальная резекция печени крыс помимо гепатоцитов оказывает влияние на популяцию макрофагов печени, вызывая увеличение их общего числа за счет пролиферации, и активацию экспрессии генов цитокинов.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Представленные данные позволяют выделить ключевое звено нарушения регенерации печени после субтотальной резекции - блок митотического цикла в ранние сроки после субтотальной резекции печени, обусловленный низким содержанием фактора некроза - TNF α и гепатоцитарного фактора роста - HGF в печени. Исходя из полученных данных, ключевыми звеньями, на которые необходимо воздействовать для стимуляции репаративного процесса, является популяция макрофагов печени, которая индуцирует пролиферацию гепатоцитов, синтезируя TNF α , и звездчатые клетки, секретирующие HGF, а также легкие и почки, как дополнительные источники синтеза HGF. Показана принципиальная возможность коррекции нарушения регенерации после субтотальной резекции печени с помощью МСК пупочного канатика, которые оказывают

паракринный эффект. Получены данные, открывающие перспективы для использования клеточной терапии пациентов с синдромом малого остатка печени.

Автореферат достаточно полно отображает полученные результаты исследования, проведенные на высоком методическом уровне. Выводы хорошо сформулированы, конкретны. По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 12 статей в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук. Материалы диссертации доложены на представительных и авторитетных научных конференциях.

Принципиальных замечаний по работе не имею. Однако, поскольку биохимические показатели даны на 1 г ткани хотелось бы знать – какой вклад в их изменения вносит изменения популяционного состава клеток в процессе регенерации?

Таким образом, диссертационная работа Ельчанинова Андрея Владимировича на тему «Молекулярные и клеточные механизмы регенерации печени после субтотальной резекции в эксперименте», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны практические и теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области изучения регенерации печени млекопитающих после субтотальной резекции, что имеет важное значение для клеточной биологии, цитологии и гистологии, клеточных технологий.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Ельчанинова Андрея Владимировича соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК

Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

5.04.2017 г.

Заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН), доктор медицинских наук, 14.03.03 – патологическая физиология, профессор, чл.-корр. РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Лауреат Премии Правительства РФ



Данные об авторе отзыва:

Юшков Борис Германович д.м.н., 14.03.03 – патологическая физиология, профессор, чл.-корр. РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Лауреат Премии правительства РФ - заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) 620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106. Телефон (факс): +7(343)3740070. E-mail: b.yushkov@iip.uran.ru:

Подпись Юшкова Бориса Германовича заверяю
«5» апреля 2017 г.

Ученый секретарь



Р.М. Кобелева