

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»
(ФГБНУ НИИМЧ)

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 – зам. директора по
экономическим и правовым вопросам; 8 (499) 120-44-08 – бухгалтерия;

e-mail: morfolhum@mail.ru; www.morfolhum.ru

Р/сч.40501810600002000079 БИК 044583001 в УФК по ЮЗАО г. Москвы; Отделение 1
Московского ГТУ Банка России г. Москва 705 Л/сч. 20736Ц36910; 21736Ц36910 ИНН
7727038641/772701001

Исх. 02/2260

«24» декабря 2016г.



УТВЕРЖДАЮ:
Директор ФГБНУ «НИИ морфологии
человека»
профессор О.В. Макарова

Макарова

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГБНУ «НИИ морфологии человека». Диссертация «Молекулярные и клеточные механизмы регенерации печени крыс после субтотальной резекции в эксперименте» выполнена в ФГБНУ «НИИ морфологии человека» в лаборатории роста и развития и ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России в лаборатории регенеративной медицины.

В период подготовки диссертации соискатель Ельчанинов Андрей Владимирович работал в должности старшего научного сотрудника лаборатории регенеративной медицины ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России и ФГБНУ «НИИ морфологии человека» в лаборатории роста и развития в должности старшего научного сотрудника. В 2008 г. окончил ГБОУ ВПО Воронежскую государственную медицинскую академию Минздрава России по специальности лечебное дело. С 2008 по 2011 гг.

проходил обучение в очной аспирантуре при ФГБНУ «НИИ морфологии человека» по специальности 03.03.04 клеточная биология, цитология, гистология. В 2011 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Морфологическая характеристика репаративной регенерации фетальной печени крыс» по специальности 03.03.04 - гистология цитология клеточная биология.

Научный консультант – доктор медицинских наук, доцент Фатхудинов Тимур Хайсамудинович, заведующий лабораторией регенеративной медицины ФГБНУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

По результатам рассмотрения диссертации «Молекулярные и клеточные механизмы регенерации печени крыс после субтотальной резекции в эксперименте» принято следующее **закключение**: Печень млекопитающих обладает выраженной способностью к регенерации. Однако существует максимальный объем резекции, после которого происходит изменение или нарушение механизмов регенерации печени. Подобное состояние развивается у пациентов после резекции 60-70% ткани печени по поводу опухоли или метастазов и носит название синдром малого остатка органа, при котором объем паренхимы печени, оставшийся после операции, оказывается неспособным поддерживать гомеостаз. Молекулярные механизмы пролиферативных процессов, роль прогениторных клеток и разных популяций макрофагов при субтотальной резекции печени не изучены, так же как и участие в регенераторном процессе других органов (легких, почек). Эта проблема является актуальной, поскольку в клинике проводится субтотальная резекция печени при обширных метастатических поражениях печени.

Научная новизна заключается в том, что впервые на модели регенерации печени после субтотальной резекции, с помощью комплекса молекулярных, иммуногистохимических, морфологических методов выявлены молекулярные и клеточные механизмы регенерации печени крыс

после субтотальной резекции. Показано, что нарушение регенерации печени после субтотальной резекции связано с временным блоком митотического цикла гепатоцитов в течение 30 часов после резекции. Причиной митотического блока гепатоцитов является низкое содержание фактора некроза опухолей TNF α и фактора 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.

Помимо популяции гепатоцитов, наибольшее влияние субтотальная резекция печени крыс оказывает на популяцию макрофагов печени, что выражается в увеличении их общего числа за счет пролиферации, и активации экспрессии генов цитокинов.

Показана принципиальная возможность стимуляции регенерации печени крыс после субтотальной резекции с помощью трансплантации мультипотентных стромальных клеток, что характеризуется увеличением выживаемости крыс, стимуляцией пролиферации гепатоцитов, более быстрой нормализацией параметров дыхания митохондрий гепатоцитов. Установлено, что трансплантированные в селезенку мультипотентные стромальные клетки пупочного канатика мигрируют в печень, при этом не дифференцируются в

какие-либо клеточные типы печени и в течение трех суток элиминируются преимущественно за счет фагоцитарной активности макрофагов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как в работе использован достаточный по числу наблюдений материал: всего было проанализирована регенерация печени у 196 крыс. Для решения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследования: морфометрических, гистологических, иммуногистохимических с последующей статистической обработкой количественных данных. Сформулированные автором выводы достоверны и логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования.

Важное значение для науки и практики имеют выявленные автором молекулярные и клеточные механизмы регенерации печени после ее субтотальной резекции. Эти данные являются фундаментальными и способствуют углублению знаний о механизмах регенерации печени млекопитающих.

Сформулированные на основе полученных результатов практические выводы открывают перспективы для использования клеточной терапии в клинике у больных синдромом малого остатка печени после удаления метастатического поражения.

Для разработки эффективных методов клеточной терапии заболеваний печени необходимо учитывать полученные данные о миграции и скорости элиминации МСК при их трансплантации в селезенку.

Диссертационное исследование выполнено самостоятельно, **личное участие автора** в получении результатов работы несомненно. Сбор фактического материала, разделение на подгруппы, проведение морфометрического, иммуногистохимического анализа, статистическая обработка полученных данных, обсуждение результатов исследования, подготовка публикаций проводилось автором самостоятельно.

Материалы диссертации в полной мере отражены в 17-ти публикациях, из них 12 статей опубликованы в журналах из Перечня РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и ученой степени доктора наук.

Диссертационное исследование соответствует специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Текст диссертации полностью оригинален, в случаях заимствования материала автором представлены ссылки.

Диссертация «Молекулярные и клеточные механизмы регенерации печени крыс после субтотальной резекции в эксперименте» Ельчанинова Андрея Владимировича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Заключение принято на межлабораторной конференции с участием лабораторий роста и развития, лаборатории иммуноморфологии воспаления и группы информатики и морфометрии ФГБНУ «НИИ морфологии человека» и лаборатории регенеративной медицины ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Присутствовало на заседании 22 чел. Результаты голосования: за - 22 чел., против – нет, воздержалось – нет, протокол № 2 от 22 декабря 2016 г.

Зам. директора по научной работе
ФГБНУ «НИИ морфологии человека»
зав. лабораторией патологии репродукции
д.б.н. профессор

М.Н. Болтовская

Подпись профессора Болтовской М.Н.

Заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ морфологии человека»
д.м.н.



Л.П. Михайлова