

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 лабораторных крысах линии Вистар в количестве 196 была воспроизведена модель регенерации печени после субтотальной резекции – удалении 80% массы органа. Для решения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследования: моделирование регенерации печени крыс после субтотальной резекции, световая и флуоресцентная микроскопия, определение митотического индекса, гистологические, иммуногистохимические методы, вестерн-блот, полимеразная цепная реакция в реальном времени, культивирование клеток млекопитающих, проточная цитофлуориметрия, иммуноферментный анализ. Сравнение двух выборочных долей проводили с помощью z-критерия. Полученные относительные экспрессии сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни (U). При сравнении более двух групп использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Научная новизна работы. Впервые на модели регенерации печени после субтотальной резекции, с помощью комплекса молекулярных, иммуногистохимических, морфологических методов показаны 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.

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 научных конференциях.

Принципиальных замечаний по работе не имею.

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 пп.9-14 «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 присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Главный научный сотрудник, д.б.н.,
(03.00.11 - эмбриология, гистология и
цитология), Федеральное
государственное бюджетное
учреждение науки "Национальный
научный центр морской биологии"
Дальневосточного отделения
Российской академии наук (ННЦМБ
ДВО РАН), 690041, Россия

Долматов И.Ю.

г. Владивосток
ул. Пальчевского, д. 17
Тел.: (423) 2311178
Факс: (423) 2310900
idolmatov@mail.ru

Данные об авторе отзыва:

Долматов Игорь Юрьевич – д.б.н., (03.00.11 - эмбриология, гистология и цитология), главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Национальный научный центр морской биологии" Дальневосточного отделения Российской академии наук (ННЦМБ ДВО РАН), 690041, Россия, г. Владивосток, ул. Пальчевского, д. 17, Тел.: (423) 2311178, Факс: (423) 2310900, idolmatov@mail.ru

